

UNTERSUCHUNGEN ZUR REGULATION DER
BLUTGLUCOSE NACH GYNÄKOLOGISCHEN
OPERATIONEN

von

Bernd Rudolf Muck

1977 № 87



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548423_0032

Aus der Frauenklinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. K. G. Ober

UNTERSUCHUNGEN ZUR REGULATION DER BLUTGLUCOSE NACH GYNÄKOLOGISCHEN OPERATIONEN

als Habilitationsschrift
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen - Nürnberg



vorgelegt

von

Bernd Rudolf Muck

Erlangen 1977

Prof. Dr. J. J. M. van den Broek
an der Universiteit van Leiden
Medische Faculteit, afd. G. 12.11

UNTERSUCHUNGEN ZUR REGULATION DER BLUTGLUKOSE NACH GYNKOLOGISCHEN OPERATIONEN

als Dissertation vorgelegt
dem Fachbereich Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Leiden



Tag der Habilitation: 24. 2. 1977

Dr. med. G. J. M. van den Broek

Leiden 1977

In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung und Fragestellung.....	1
II. Untersuchte Patienten und Durchführung der Untersuchung.....	3
III. Analyseverfahren (chemische Nachweise).....	7
1.1. Glucose	
1.2. Insulin	
1.3. Lactat	
1.4. Pyruvat	
1.5. Beta-Hydroxybutyrat	
1.6. Freies Glycerin	
IV. Statistische Methoden.....	8
1. Gesamtkollektiv	
1.1. Deskription der Meßergebnisse	
1.2. Vergleich der Variablen durch Datenreduktion	
1.2.1. k-Werte	
1.2.2. Reaktionsflächen	
1.3. Vergleiche	
1.3.1. Verläufe der Mittelwerte	
1.3.2. Rangbeschreibung (4 Meßtage)	
1.3.3. Optischer Vergleich (Plotdiagramme)	
1.3.4. Rangbeschreibung (Insulin)	
1.4. Korrelation-Regression (Initiale Insulinfreisetzung - k-Wert)	
2. Gruppenbildung unter Berücksichtigung von Alter, Körpergewicht, Menopause, Histologie, Art des Eingriffs, pathologischer GT	
2.1. Deskription der Meßergebnisse	
2.2. Vergleich der Variablen durch Datenreduktion	
2.3. Vergleich der Variablen an gleichen Zeitpunkten für verschiedene Gruppen	
2.3.1. Stabdiagramme (5% Konfidenzbereich)	
2.3.2. Varianzanalyse	
2.3.3. Korrelation-Regression	

V. Kritik und Diskussion zu Patientengut und Versuchsanordnung.....	13
VI. Ergebnisse.....	20
1.1. Vergleichende Untersuchungen prä- und postoperativ.....	20
1.1.1. Glucosetoleranz (k-Werte).....	20
1.1.2. Glucose- und Insulinkonzentra- tionen (Verlaufskurven).....	23
1.1.3. Initiale Insulinfreisetzung...	25
1.1.4. Korrelation-Regression (k-Wert und Initiale Insulinfreisetzung)...	27
1.1.5. Parameter des Fettstoffwechsels (Verlaufskurven).....	30
1.2. Vergleichende Untersuchungen inner- halb der Gruppen.....	31
1.2.1. Glucosetoleranz (k-Werte).....	31
1.2.2. Glucose- und Insulinkonzentra- tionen (Verlaufskurven).....	38
1.2.3. Initiale Insulinfreisetzung....	47
1.2.4. Korrelation-Regression (k-Wert und Initiale Insulinfreisetzung)...	52
1.2.5. Parameter des Fettstoffwechsels (Mittelwertsvergleiche).....	56
1.3. Untersuchungen bei präoperativ patho- logischer Glucosetoleranz.....	58
1.3.1. Glucosetoleranz (k-Wert).....	58
1.3.2. Glucose- und Insulinkonzentra- tionen (Verlaufskurven).....	60
1.3.3. Initiale Insulinfreisetzung....	60
1.3.4. Korrelation-Regression.....	65
1.3.5. Parameter des Fettstoffwechsels (Mittelwertsvergleiche).....	65
VII. Diskussion.....	67
VIII. Schlussfolgerungen.....	75
IX. Zusammenfassung.....	76
X. Literatur.....	78

I. EINLEITUNG

Jedes Trauma versetzt den getroffenen Organismus in eine Ausnahmesituation mit charakteristischen und allgemein patho-physiologischen Veränderungen. Posttraumatische Eiweißkatabolie und Hyperglykämie sind Beispiele dafür (7/8/21). Zu dem Problem der Reaktionen des Organismus auf stressähnliche Reize sind zahlreiche Publikationen erschienen. Gebräuchliche Synonyma für "Stress" sind "vegetative Gesamtschaltung" oder "Notfallreaktion" (37/38/79/80).

Die Aufrechterhaltung einer bestimmten Glucosekonzentration im Blut ist ein lebensnotwendiger Vorgang. Katecholamine und Glukagon sowie andere Hormone verhindern ein Absinken der Glucose auf extrem niedrigere Werte. Insulin wirkt dem Ansteigen der Blutglucosekonzentration entgegen. Zucker kann in die Organe abströmen. Unter physiologischen Bedingungen ist eine wesentliche Störung der Glucosehomöostase lediglich nach der Nahrungsaufnahme aus dem Intestinaltrakt zu erwarten. Die resorbierte Glucose wirkt als Störgrösse auf einen Regelkreis ein. Die B-Zellen des Pankreas fungieren als Regler. Andere Störgrößen sind Trauma und hypovolämischer Schock. Seitdem CLAUDE BERNHARD vor 100 Jahren bei Patienten nach Hirnoperationen eine Hyperglykämie und Glukosurie beobachtete, interessierten sich viele Forschergruppen für diese metabolischen Störungen. Trotz einer sehr großen Zahl von Publikationen sind die Ergebnisse nicht übereinstimmend, zum Teil auch widersprüchlich. Eine echte Beziehung weisen einige Autoren zwischen der Schwere eines Schocks und dem Grad der Hyperglykämie nach (10/19/35/4). Während die meisten Autoren übereinstimmend die Hyperglykämie als Schock bedingt bezeichnen, ist

die Wirkung auf den Insulinspiegel völlig unklar (23/49). Über die Herkunft der im Venenblut in hoher Konzentration zu findenden Glucose herrscht ebenfalls Unklarheit. Nach chirurgischen Eingriffen mit Eröffnen des Peritoneums sind die Glykogendepots der Leber entleert (48). Offenbar greifen beim Menschen in der postoperativen Phase eine Vielzahl komplizierter metabolischer und endokriner Vorgänge ineinander, die schließlich die gestörte Glucosetoleranz bestimmen.

Ziel der Studie war es, die Wirkung intravenös verabreichter Glucose bei Frauen mit gynäkologischen Erkrankungen auf die Glucosetoleranz sowie die Insulinfreisetzung prae- und postoperativ im Venenblut zu untersuchen. Auf die folgenden Fragen sollten nach Möglichkeit Antworten gefunden werden:

1. In welchem Ausmaß und über welchen Zeitraum ist bei Frauen nach gynäkologischen Operationen mit einer Störung der Glucosehomöostase zu rechnen?
2. Berechtigt die in der postoperativen Phase erfaßbare Veränderung der Glucosetoleranz zu der Annahme, daß sich in dieser Periode eine diabetische Stoffwechsel-lage ausbildet?
3. Kann mit einer vergleichenden prae- und postoperativen Erfassung der intravenösen Glucosetoleranz und des Verhaltens der Nüchternwerte des Lactat, Pyruvat, Beta-Hydroxybutyrat, des freien Glycerins und Seruminsulin sowie das Verhalten dieser Konzentrationen nach einer akuten intravenösen Belastung mit Glucose eine Aussage über die Ursachen der Veränderungen im Intermediärstoffwechsel in der postoperativen Phase gemacht werden?

4. Bestehen qualitative und/oder quantitative Unterschiede in den Ergebnissen bei Übergewicht, Alter, Art des chirurgischen Eingriffs, pathologischer Glucosetoleranz, Malignom oder Menopause?
5. Ist eine Therapie zur Beeinflussung der nachgewiesenen Veränderungen notwendig?

II. UNTERSUCHTE PATIENTEN

Die Untersuchungen erfolgten bei stationären Patienten der Universitäts-Frauenklinik Erlangen-Nürnberg in dem Zeitraum vom 1. Oktober 1974 bis zum 31. Januar 1976. Intravenöse Glucosetoleranzteste wurden bei insgesamt 159 Frauen durchgeführt, die zur Abklärung eines Befundes der Brust oder des Genitales stationär aufgenommen wurden. Das Durchschnittsalter betrug 46,2 Jahre. Kriterium für die Aufnahme in das Untersuchungskollektiv war die klinische Einweisungsdiagnose, die eine operative Behandlung möglich erscheinen ließ. Frauen mit bekanntem Diabetes mellitus wurden ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der ersten praeoperativen Belastung mit Glucose war die histologische Diagnose, z.B. Mammacarcinom, metastasiertes Cervixcarcinom oder unauffälliges Uterusgewebe nicht bekannt. Ebenso war zu Beginn der Untersuchung die Notwendigkeit, die Art und Ausdehnung eines weitergehenden chirurgischen Eingriffs nicht abzusehen. Tabelle 1 gibt Aufschluß über die Häufigkeit von Übergewicht, familiärer Diabetesbelastung, endokrinen Status und Paritäten. Die abschließende Diagnose und der chirurgische Eingriff wird ebenfalls dargestellt.

Die Vorbereitung und Durchführung des Toleranztestes erfolgten nach den Empfehlungen der AMERIKANISCHEN DIABETESGESELLSCHAFT. Eine genormte Standarddiät (200 g Kohlenhydrate, 60 g Fett sowie 80 g Eiweiß) erhielten alle Patientinnen über 3 Tage vor der ersten Untersuchung. Nach einer Nüchternperiode von 8 Stunden, auch in der postoperativen Phase, wurden alle Untersuchungen zwischen 8 Uhr und 9 Uhr morgens begonnen. Da bekannt ist, daß die Glucosetoleranz von vielen Faktoren,

wie z.B. der aufgenommenen Kohlenhydratmenge vor dem Untersuchungstag, der Nüchternperiode oder der Tagesrhythmik beeinflußt werden können, wurde auf streng standardisierte Untersuchungsbedingungen geachtet. 10 bis 15

Minuten nach Legen eines Polyäthylenkatheters in die Cubitalvene wurde eine 30 %ige Glucose in der Dosierung von 0,33 g / kg KG injiziert. Der Polyäthylenkatheter wurde mit physiologischer Kochsalzlösung gespült. In der postoperativen Phase wurden die Blutentnahmen aus einem am anderen Arm gelegten Polyäthylenkatheter entnommen, während physiologische Kochsalzlösung bzw. Ringerlösung im Beobachtungsintervall infundiert wurde. Die Untersuchungsdauer betrug 60 Minuten. Während des gesamten Versuchs verblieben die Patienten auf einer Untersuchungs-~~liege~~ bzw. im Bett.

Venenblut wurde aus dem Polyäthylenkatheter vor Testbeginn und dann in Abständen von 5, 10, 20, 30, 45 und 60 Minuten entnommen. Bei allen Untersuchungen wurden die Glucosekonzentrationen im Venenblut, die Serumin-sulinkonzentrationen und freies Glycerin zu den oben genannten Entnahmezeiten bestimmt. Lactat, Pyruvat und Beta-Hydroxybutyrat wurden im Nüchternblut und nach 10, 30 und 60 Minuten bestimmt.

Tab.: 1a

Alter Jahre	Normalge- wicht + 10%	Überge- wicht > 10%	Famil.Dia- betesbela- stung u.Hin- weise i.d.A.	Menopause	Parität
30-40	11	7	1	-	2,93
41-50	7	25	1	6	3,26
51-60	8	20	2	18	3,45
61 u.	4	7	5	21	3,22
n = 89	30	59	9	45	3,12

Tab.: 1b

Diagnosen	Vag.Hysterekt. (u.Plastik) (u.Adnektomie)	Abdom.Hy- sterekt. (u.Adnektomie)	Wertheim	Ablatio mammarum	Sonst.
Mamma- Carcinom	-	-	-	29	-
Cervix- Carcinom u.Ca in situ	7	-	8	-	-
Endome- trium- Ca	3	2	-	-	-
Sigma-Ca	-	-	-	-	1
Sarkom	-	1	-	-	-
Uterus myomat.	8	16	-	-	-
Endome- triosis interna	3	-	-	-	-
Ovarial- Cysten, Descens.	9	2	-	-	-
n =	30	21	8	29	1

Tab. 1a: Altersverteilung des prä- und postoperativ unter-
suchten Kollektivs unter Berücksichtigung des Körper-
gewichts, Menopause, familiärer Diabetesbelastung und
Paritäten

1b: Histologische Diagnose und operativer Eingriff

III. ANALYSEVERFAHREN

1. Chemische Nachweise

1.1. Glucose

Enzymatische Bestimmung mit Hexokinase und Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (76).

Alle Glucosebestimmungen erfolgten mit Doppel -
enteiweissungen und Doppelanalysen an jeweils
demselben Tag.

1.2. Insulin

Radioimmunologische Bestimmung im Serum (Boehringer-
Testverfahren, Doppeltantikörpermethode) (36).

Zur Bestimmung der unbekannten Seruminsulinkonzentration
wurden jeweils Dreifachproben angesetzt. Die Auswertung
erfolgt rechnerisch gegen eine aus unmarkiertem Standard-
insulin im selben Versuchsansatz erstellte Eichkurve.

1.3. Lactat

Enzymatische Bestimmungen von L-Lactat im Blut
nach HOHORST (39).

1.4. Pyruvat

Enzymatische Bestimmung von Pyruvat im Blut
nach CZOK und LAMPRECHT (22).

1.5. Beta-Hydroxybutyrat

Enzymatische Bestimmung von Ketonkörpern im Blut (5).

1.6. Freies Glycerin

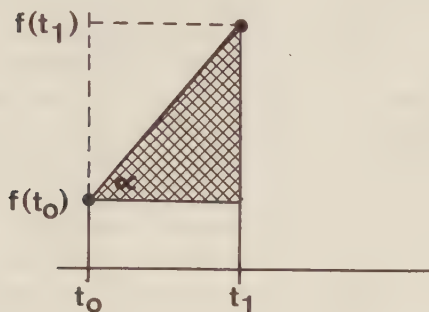
Enzymatische Bestimmung im Serum nach EGGSTEIN und KREUTZ
(25).

IV. STATISTISCHE METHODEN ⁺

1. Gynäkologisches Gesamtkollektiv
 - 1.1. Zunächst wurde eine Deskription der Verteilung der Variablen Mittelwert, Standardabweichung, "range" (-Spannweite) von den erhaltenen Meßergebnissen vorgenommen.
 - 1.2. Ferner interessierte der Vergleich der Variablen an verschiedenen Zeitpunkten. Um aus der Menge von Einzelwerten bei bestimmten Versuchsbedingungen eine einzige charakterisierende Zahl zu erhalten, war eine Datenreduktion notwendig. Zur Datenreduktion boten sich zwei Möglichkeiten an:
 - 1.2.1. Die Glucosetoleranz (k-Wert) wurde mathematisch ausgehend von dem Modell des exponentiellen Abfalls der Blutglucose ermittelt (55). Dabei konnte man davon ausgehen, daß zum Zeitpunkt $t_1 = 5$ Minuten im gesamten Verteilungsraum die Blutglucosekonzentration ausgeglichen war.
 - 1.2.2. Die Ermittlung der Reaktionsflächen für Insulin und Glucose im gesamten Meßzeitraum konnte nur in 50% der Fälle ermittelt werden.
- Für das Gesamtkollektiv war diese Berechnung der Reaktionsflächen für sieben Zeitpunkte nicht möglich, da häufiger einzelne Werte fehlen. Die Fehler bei der Berechnung der Reaktionsflächen können sehr stark zunehmen, wenn Werte nicht vorliegen insbesondere am Anfang oder Ende des Meßzeitraums bzw. an zwei benachbarten Meßzeitpunkten (55).

⁺Die statistische Auswertung erfolgte am Rechenzentrum der Universität Erlangen-Nürnberg mit Hilfe des Programmpakets STATSYS und mit eigenen Programmen des Instituts für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Erlangen-Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. L. Horbach).

Ein einfaches Modell der Berechnung einer Reaktionsfläche war verwendbar:



Dann ist $RF = f(t_1) - f(t_0)$

Dieses Vorgehen kann als Reaktionsfläche, "Steigungs"-Winkel der Insulinkurve von 0 auf 5 Minuten, oder einfach als Insulinzunahme (Δ -Insulin) bezeichnet werden.

1.3. Statistische Vergleichsmethoden

1.3.1. Beim Vergleich zweier "mittlerer Verlaufskurven" (d.h. der Verläufe der Mittelwerte) bieten statistische Tests bei fehlenden Werten Schwierigkeiten. Daher wird vom optischen Bild ausgegangen. Die Höhe der Kurve, die Abweichungen vom Ausgangswert, Lage der Maxima bzw. Minima sowie die Schnelligkeit des Abfalls werden dabei ausreichend beschrieben.

1.3.2. Rangbeschreibung für die vier Meßtage

Eine einfache verteilungsunabhängige Methode ist das Bilden von sogenannten Rangzahlen (74): Für jede Patientin werden die 4 k- respektive ΔI -Werte genommen. Der kleinste Wert bekommt die Rangzahl 1, der nächste die Rangzahl 2,

der Zweitgrößte die Rangzahl 3 und der größte die Rangzahl 4. Bei gleichen Werten ("ties") werden die Rangzahlen gemittelt. Hierauf werden für jeden Meßtag die Rangzahlen aller Patientinnen addiert und somit Rangsummen gebildet. Aus den Rangsummen läßt sich dann erkennen, in welcher Reihenfolge die Werte überwiegend zueinander stehen, z.B. liegen am Meßtag mit der kleinsten Rangsumme überwiegend die kleinsten Werte.

Im Anschluß an die Berechnung der Rangsummen lassen sich Tests durchführen, z.B. der FRIEDMAN-Test (74), der untersucht, ob sich die Abweichungen der Rangsummen untereinander durch den Zufall erklären lassen, oder der Test von WILCOX-WILCOXON, mit dem sich simultane Paarvergleiche zwischen je zwei Meßtagen durchführen lassen (73).

1.3.3. Optischer Vergleich zweier Meßtage

Die k- bzw. Δ -Insulinwerte zweier Meßtage lassen sich vergleichen, in dem die Werte des ersten Untersuchungstages als Abszisse und die des zweiten Tages als Ordinate genommen werden und man in das so entstandene Plot-Diagramm die 45° Achse einzeichnet. Liegen die Werte überwiegend unterhalb der Achse, so spricht das für eine Abnahme der Werte, und umgekehrt.

1.3.4. Rangbeschreibung für die Insulinwerte am 1. postoperativen Tag

Besonders interessant erschien es nach Durchsicht der Einzelwerte die Insulinzunahme auf den Glucosereiz hin am 1. postoperativen Tag mit dem oben beschriebenen Verfahren der Rangbeschreibung besser zu charakterisieren.

1.4. Zusammenhang von Δ -Insulin- und k-Wert

Der lineare Zusammenhang wird gemessen durch den Korrelationskoeffizienten ($r = 0$ kein Zusammenhang; $r \rightarrow 1$ positiver Zusammenhang; $r \rightarrow -1$ negativer Zusammenhang). Dabei kann getestet werden, ob r nur zufällig von 0 verschieden ist. Außerdem ist die Berechnung der Regressionsgeraden Δ -Insulin $\hat{=}$ f (k-Wert) möglich (= "beste" Gerade durch die Punktwolke). Die Steigung der Regressionsgeraden hat dasselbe Vorzeichen wie r , insbesondere ist $r = 0$ äquivalent zu $b = 0$.

2. Einteilung des Gesamtkollektivs in Gruppen nach verschiedenen klinischen Gesichtspunkten

Diabetogene Faktoren, wie Alter, Übergewicht wurden ebenso berücksichtigt wie endokriner Status, histologische Diagnose und Art des chirurgischen Eingriffs. Außerdem sollten die Befunde bei Frauen mit praeoperativ normaler Glucosetoleranz denen mit pathologischer Glucosetoleranz gegenübergestellt werden.

- 2.1. Zunächst wurde wiederum eine Deskription der Verteilung der Variablen Mittelwert, Standardabweichung, "range" (-Spannweite) vorgenommen.
- 2.2. Der Vergleich der Variablen an verschiedenen Zeitpunkten war wiederum mittels einer Datenreduktion möglich (s. unter 1.2.).
- 2.3. Vergleich der Variablen an gleichen Zeitpunkten für verschiedene Gruppen.
 - 2.3.1. Stab-Diagramm (5% Konfidenzbereiche).
 - 2.3.2. Eine Varianzanalyse respektive t - Test war anschließbar. Als einheitliches Signifikanzniveau wurde $\alpha = 5\%$

gewählt. Bei der Schilderung der Ergebnisse ist der Hinweis auf einen Unterschied in diesem Sinne gemeint. Dabei sind jedoch folgende Punkte zu beachten: Die Signifikanzen der Tests können stark voneinander abhängig sein. Man wird bei Anwendung vieler Tests auch viele "zufällige Signifikanzen" erhalten; z.B. wird man bei einer Signifikanzschranke $\alpha = 5\%$ auch bei völlig homogenem Material im Mittel 1 signifikantes Ergebnis erhalten, wenn man 20 verschiedene Tests durchführt (Problem der multiplen Tests) (74).

2.4. Zusammenhang von Δ -Insulin und k-Wert (s. auch 1.3.)

Zusätzlich war eine Kovarianzanalyse möglich, d.h. daß die unabhängige Variable (z.B. k-Wert) ausgeschaltet wurde und dann mit der abhängigen Variablen (z.B. Δ -Insulin) zwischen den Gruppen verglichen wurde (allerdings nur unter speziellen statistischen Voraussetzungen). Somit konnte z.B. folgende Frage beantwortet werden: Ist der Insulinanstieg bei Übergewichtigen anders als bei Normalgewichtigen, wenn man berücksichtigt, daß beide Gruppen auf den Glucosereiz verschieden reagieren? Auch hier stellt sich das Problem der multiplen Tests.

V. KRITIK UND DISKUSSION ZU PATIENTENGUT UND VERSUCHSANORDNUNG

In der Erlanger Universitäts-Frauenklinik haben in den letzten Jahren die Behandlungsfälle von Endometriumcarcinom sowie an Mammacarcinom zugenommen (44). Die Fälle von Cervixcarcinom sind in den letzten Jahren etwa gleich geblieben.

Frauen mit einem Carcinom der Mamma bzw. des Endometriums sind häufig charakterisiert durch Übergewicht, Hypertonus und Menopause. Zu 20 bis 50% haben diese Frauen eine pathologische Glucosetoleranz. In zunehmendem Maße stellte in den letzten Jahren dieser Frauentyp das gynäkologische Krankengut an der Erlanger Klinik dar. (57).

Der Prozentsatz an Fettsüchtigen ist im untersuchten Kollektiv mit über 60% sehr hoch, widerspiegelt aber zur Zeit die Situation im Einzugsbereich der Erlanger Klinik. Auch die Tatsache, daß Adipositas häufig mit einer Neigung zu praediabetischen Stoffwechsellaage verbunden ist, war bekannt.

Es erwies sich als erforderlich, Patientinnen mit stark reduziertem Allgemeinzustand, hochgradiger Anämie und insulinpflichtigem Diabetes mellitus aus den Kollektiven herauszuhalten. Alle untersuchten Patienten zeigten ein weitgehend normales Blutbild, der Elektrolytstoffwechsel war ausgeglichen und es bestand eine Narkose- und Operationsfähigkeit. In besonderem Maße sollten auch Malignompatienten in das Kollektiv aufgenommen werden. Das Stoffwechselverhalten bei Frauen mit Mammacarcinom interessierte vor allem. Bezüglich der Organ-

lokalisation steht bei Frauen das Carcinom der Mamma heute an erster Stelle. Auch in den nächsten Jahren ist eine weitere Zunahme diagnostischer und therapeutischer Eingriffe deswegen zu erwarten (44). Andererseits kann über die Inzidenzrate des Mamma-, Endometrium- und Cervixcarcinom in Deutschland zur Zeit niemand konkrete Zahlen nennen.

Bei der Ausbildung von postoperativen Stoffwechselveränderungen sind Nahrungskarrenz und Immobilisation zu diskutieren. Alle Patienten wurden bereits 6 Stunden nach der Operation unter Anleitung einer Krankengymnastin mobilisiert. Bis zum Abführen am 3. postoperativen Tag wurden die Patienten nach abdominalen Eingriffen parenteral ernährt. Im Durchschnitt wurden 1400 kcal/die gegeben. Über 24 Stunden wurden 2500 - 3500 ml Flüssigkeit infundiert. Das Infusionsprogramm setzte sich aus 3x 500 ml Tutofusin, 2x 500 ml Laevulose (10%ig) zusammen. Kalorienträger waren Kylit, Sorbit, Laevulose. Außerdem wurden physiologische Kochsalzlösung bzw. Ringerlösung sowie 500 ml Plasma-Protein-Lösung infundiert. Die Zusammensetzung der einzelnen Infusionslösungen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Die Elektrolytwerte wurden am 1. und 3. postoperativen Tag kontrolliert. Bei Bedarf wurde zusätzlich substituiert.

Nach dem Abführen (2.-3. Tag) erhielten die Patientinnen eine eiweißreiche Kost von 90 g Eiweiß, 200 g Kohlenhydraten und 50 g Fett. Dies betrifft Frauen nach abdominalen und vaginalen Eingriffen. Frauen mit einem Mammacarcinom bzw. Zustand nach Ablatio mammae und axillärer Lymphonodektomie erhielten die oben genannte Diät bereits am 2. postoperativen Tag.

Es wurde darauf geachtet, daß in der postoperativen Phase keine Medikamente verabreicht wurden, die den Stoffwechsel verschlechtern können (52).

Tab. 2: Infundierte Lösungen postoperativ

Tutofusin B	100 ml enthalten	
	NaCl	1,461 g
	Na-acetat · 3H ₂ O	2,721 g
	KCl	1,118 g
	KH ₂ PO ₄	1,361 g
	MgCl ₂ · 6H ₂ O	0,508 g
	Sorbit	50,0 g

Tutofusin EZX	100 ml enthalten	
	NaCl	5,26 g
	Na-acetat · 3H ₂ O	3,40 g
	Na ₂ CO ₃	1,59 g
	KCl	0,573 g
	MgCl ₂ · 6H ₂ O	0,508 g
	L-Äpfelsäure	1,34 g
	Xylit	20,00 g

Plasma-Protein-Lösung 4%

100 ml enthalten	
Protein	4,0 g
Glucose	3,0 g
Natriumcaprylat	0,0665 g
Natrium	100 mval/l
Kalium	5 mval/l

Laevulose 10%	1000 ml enthalten	
	Fructose	100,0 g

Ringer-Lösung

NaCl - Lösung 0,9%

Die Prüfung der intravenösen Glucosetoleranz erlaubt ebenso wie die orale Belastung mit Glucose eine Aussage über die Fähigkeit des Körpers zur Glucoseassimilation (51/52). Dem IVGTT mußte aus Gründen der reproduzierbaren Vergleichbarkeit in der frühen postoperativen Phase der Vorzug gegeben werden, da eine orale Zufuhr von Glucose aus anaesthesiologischen und chirurgischen Überlegungen nicht vorteilhaft ist. In der Literatur werden die Vorteile des IVGT-Testes gegenüber der oralen Belastung mit Glucose zur Beurteilung des Glucosestoffwechsels mit der Umgehung des Unsicherheitsfaktors der Darmresorption und Erzielung eines Ergebnisses, das durch eine Zahl definiert ist, herausgestellt (Lit. bei 78). Ähnlich wie bei der oralen Belastungsprobe mit 100 g Glucose der 60 und 120 Minutenwert, ist auch der k-Wert bei Frauen mitunter schwierig zu interpretieren. Gravidität, Einnahme von Ovulationsblockern, Menopause sind Faktoren, die Normalbereiche bei beiden Tests unter einem anderen Blickwinkel sehen lassen (55/56). Schwierigkeiten in der Beurteilung der Ergebnisse sind bei Frauen nach beiden Tests möglich.

Die eingesetzte Dosierung von 0,33 g/kgKG wurde aus den Arbeiten CONARD und Mitarb. sowie BASTENIE und Mitarb. übernommen (3/20). Die im Schrifttum zu findenden Abweichungen in der Handhabung des IVGT-Tests liegen nicht nur in der Glucosedosis, sondern auch noch in anderen Maßnahmen, wie Glucoseinjektionszeit, Probeentnahmezeit, Probeentnahmelokalisation (z.B. Kapillarblut statt Venenblut), Glucosemeßmethoden und Auswerteverfahren. Die Lokalisation der Probeentnahme ist eine Sache der Vereinbarung, die - ist sie einmal getroffen - beibehalten werden muß, sollen die Ergebnisse vergleichbar sein. Besteht die Möglichkeit zur Bestimmung der kapillarvenösen-arteriellen Differenzen, sind weitergehende

Aussagen möglich. Nach längerem Nahrungsentzug sind die Unterschiede zwischen kapillärer und venöser Blutglucosekonzentration minimal, betragen nur wenige mg/100 ml (1/4/29/32/83). Da extreme Schwankungen der kapillar-venösen Differenzen nach Glucoseapplikation von -19 bis +124 mg/100 ml beobachtet wurden, entschloß man sich in Amerika, den "konstanteren" venösen Blutglucosekonzentrationen bei der Bewertung von Provokationstests den Vorzug zu geben (34). Im Programm der hier zu besprechenden Untersuchungen war jedoch aus Gründen der Zumutbarkeit und ärztlich-ethischen Aspekten ein solches Vorgehen nicht möglich.

Den Entnahmezeiten der Blutproben kommen für die Berechnung des k-Wertes eine erhebliche Bedeutung zu. Für die Bewertung des Glucoseabfalls ist die Zeit zwischen 10 und 30 Minuten nach Ende der Glucoseinjektion optimal. Dies gilt insbesondere für normale, stoffwechselgesunde Probanden. Da bei Frauen die Verhältnisse insbesondere postoperativ nicht im voraus zu beurteilen waren, wurden neben den Entnahmezeiten 5, 10, 20 und 30 Minuten auch die Bestimmung zu 45 und 60 Minuten nicht vernachlässigt. 7 Meßzeitpunkte in der Bewertungszeit schließen eine weitere Fehlerquelle aus. Bei nur 3 Werten ist die für die graphische Auswertung erforderliche Schätzung der Lage der Geraden mit einem größeren Irrtum behaftet, als bei z.B. 7. Die in der Untersuchung beschriebenen k-Werte wurden ausschließlich mittels linearer Regression mathematisch ausgehend von dem Modell der exponentiell abfallenden Glucosekonzentration ermittelt.

CONARD (20) hatte angenommen, daß die in die Cubitalvene applizierte Glucose keinen Einfluß auf die Insulinsekretion und damit dieses Hormon nur auf Grund seiner zum Zeitpunkt des Test-

beginns aktuellen Aktivität im Blut auf die Glucosehomöostase nehmen könnte. Seit einiger Zeit ist bekannt, daß bei der radioimmunologischen Insulinbestimmung das biologisch inaktive Proinsulin mitbestimmt wird (47/72/88). Das Verhältnis Proinsulin zu Insulin im peripheren Kreislauf verhält sich unter Basalbedingungen wie 1:6 (84). Inwieweit Proinsulin, das nach Glucoseverabreichung in einem bestimmten Verhältnis zum Insulin ansteigt, die Wirksamkeit des Insulin beeinflußt, ist noch nicht geklärt (53). Möglicherweise ist auch das Verhältnis Proinsulin/Insulin bei der Funktion der B-Zellen variabel (75). Jedenfalls zeigen antilipolytischer Effekt und periphere Glucoseaufnahme die zumindest teilweise biologische Wirksamkeit des radioimmunologisch gemessenen Insulins. Neuere Untersuchungen über die Kinetik der Insulinsekretion beim Menschen lassen keinen unmittelbaren Zusammenhang der Seruminsulinkonzentration und der Glucoseverwertung erkennen und weisen auf eine fehlende physiologische Relevanz von Indices wie die angegebenen Quotienten zur Charakterisierung des Insulineffektes auf den Glucosestoffwechsel hin (81). HASLBECK (33) zeigte auf, daß mit zunehmendem Schweregrad des Diabetes die Glucosehomöostase gestört wird und eine Beziehung zwischen peripherer Glucoseutilisation und Seruminsulin nicht mehr nachweisbar ist.

Die Beobachtung der Veränderungen des Fettstoffwechsels nach Traumata von CARLSON und Mitarb. (11) und die Befunde von RANDLE und Mitarb. (65) über die Minderung der Insulineffektivität bestimmten die weitere Planung. Folgende Richtung wurde dabei eingeschlagen. Die Beziehungen zwischen Störung des Kohlenhydratstoffwechsels beim Diabetes mellitus und den Veränderungen des Fettstoffwechsels (23/42/63/87) und die Tatsache, daß der posttraumatische Fettstoffwechsel bisher nur in wenigen

Studien untersucht worden ist (69/77), ließen diese Orientierungen gerechtfertigt erscheinen. Führendes Kriterium für die Entscheidung, welche in Blutproben erfaßbaren Metaboliten des Fettstoffwechsels sinnvoll zu bestimmen waren, mußte sein, daß akute Veränderungen zu erwarten waren. Chronische Einflüsse konnten unberücksichtigt bleiben. Weiterhin war in Betracht zu ziehen, daß unter anderem eine gesteigerte Lipolyse führend für das Stoffwechselverhalten angenommen werden mußte (11).

Da diese auch zur Ausschwemmung von freiem Glycerin aus dem Depotfett führt, ist die Bestimmung dieses Metaboliten in das Programm aufgenommen worden. Dabei war die Frage unbeantwortet, ob es sich bei der anscheinend diabetischen Stoffwechsellage nach der Operation oder Trauma um einen Insulinmangel handelt, wie das auf Grund von Beobachtungen bei parenteraler Ernährung in der postoperativen Phase zu vermuten war, oder ob sie Folge von Gegenregulationsmechanismen ist. Die bei der Ketogenese entstehenden Ketonkörper Acetacetat und Beta-Hydroxybutyrat können von vielen Geweben des Organismus mit Ausnahme der Leber als Substrat zur Deckung des Energiebedarfes verwendet werden. Lediglich bei pathologischer Ketonkörperüberproduktion nach exzessiver Fettsäurefreisetzung aus den Triglyceridspeichern des Fettgewebes, wie es bei schwerem Insulinmangel zu beobachten ist, kommt es zur pathologischen Anhäufung der Ketonkörper im Blut. Die Geschwindigkeit der Ketonkörperproduktion übersteigt diejenige ihrer Utilisierung (86). Es erschien auch sinnvoll, das Beta-Hydroxybutyrat in die Planung aufzunehmen.

VI. ERGEBNISSE

1.1. Vergleichende Untersuchungen bei Frauen praeoperativ und nach gynäkologischen Operationen am 1., 3. und 8. bis 10. Tag.

1.1.1. Glucosetoleranz (k-Werte).

Werden Frauen nach abdominalen oder vaginalen Eingriffen am Genitale (Tab. 1) in der postoperativen Phase mit Glucose (0,33 g/kg KG) intravenös belastet, so zeigt sich eine Verminderung der Toleranz am 3. Tag postoperativ gegenüber praeoperativ ($p \leq 0,01$). Die ermittelten k-Werte liegen im Durchschnitt mit $\bar{x} = 0,86$ im pathologischen Bereich (Abb. 1). Am 8. bis 10. Tag postoperativ hat sich die Glucosetoleranz noch nicht vollständig normalisiert. Bei der Null-Hypothese, daß keine Änderung der Verteilung der k-Werte vorläge, würden oberhalb und unterhalb der 45° Achse gleich viele Werte zu erwarten sein (Abb. 2/3/4).

k - Wert

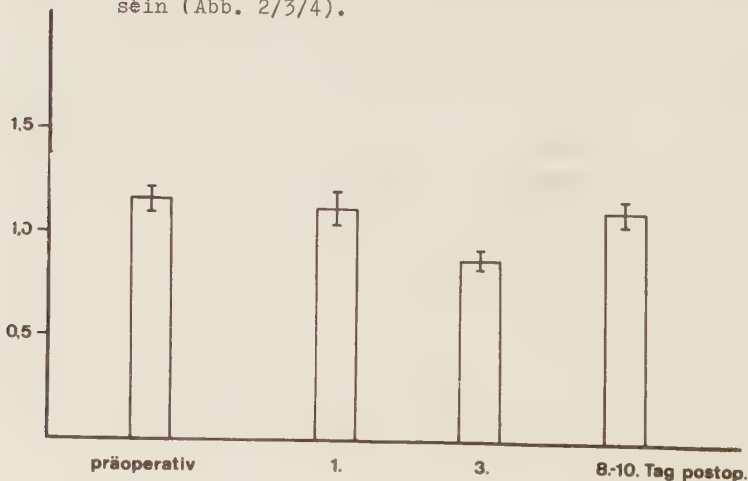


Abb. 1: k-Werte bei 60 Frauen praeoperativ und nach gynäkologischen Operationen am 1., 3. und 8.-10. Tag (5% Konfidenzbereiche)

Am 3. postoperativen Tag liegen nur 8 von 60 ermittelten k-Werten oberhalb der 45° Achse (Abb. 3). Das bedeutet, daß zu diesem Zeitpunkt die meisten k-Werte gegenüber praeoperativ unterschiedlich niedriger sind ($p \leq 0,01$).

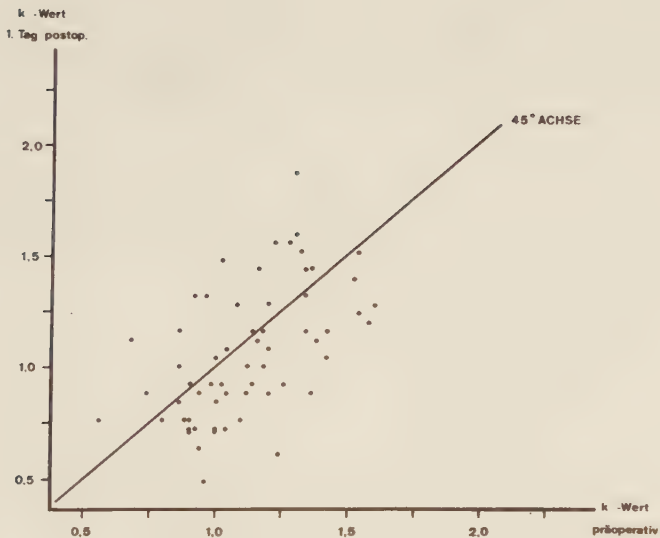


Abb. 2: Plot-Diagramm - Veränderung der k-Werte am 1. Tag nach gynäkologischen Operationen gegenüber praeoperativ (n = 60).

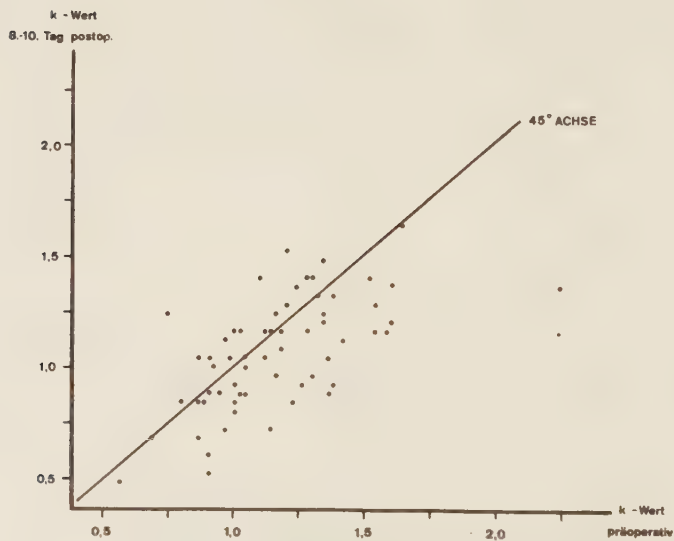
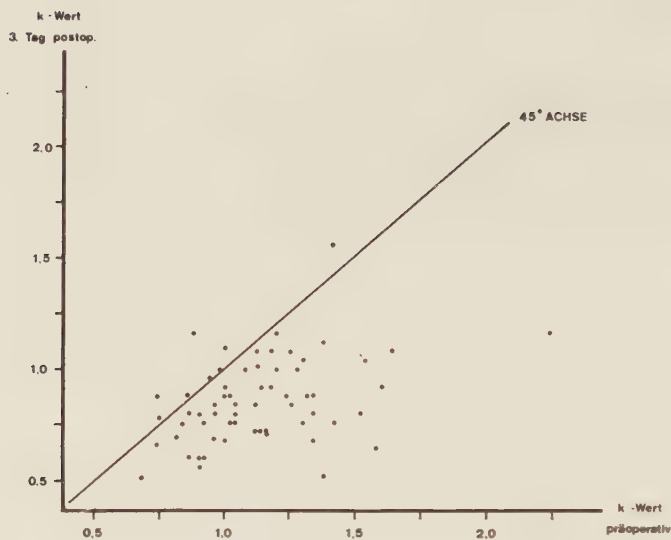


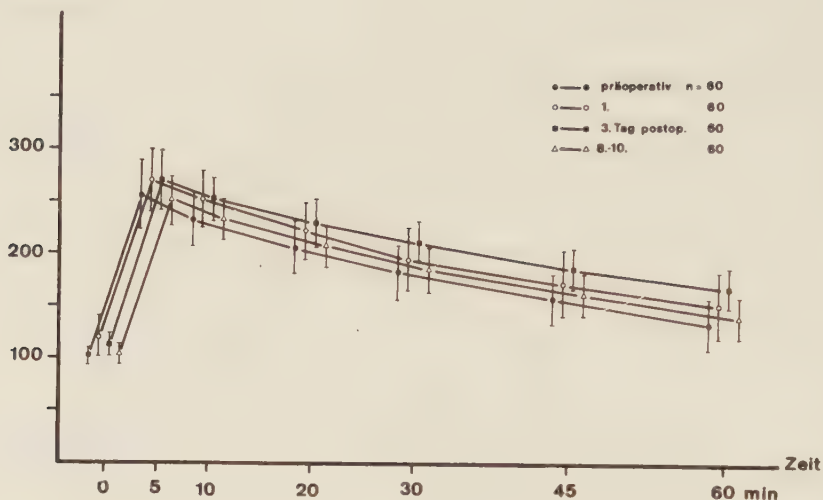
Abb. 3/4: Plot-Diagramme - Veränderung der k-Werte am 3., 8.-10. Tag nach gynäkologischen Operationen gegenüber praeoperativ (n = 60).

1.1.2. Glucose- und Seruminsulinkonzentration.

Am 1. postoperativen Tag liegen die Glucosekonzentrationen im Nüchternblut im Durchschnitt mit $\bar{x} = 120 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ gering höher im Vergleich zu den anderen Meßtagen. Die Befunde sind aber nicht verschieden. Am 3. Tag sind die mittleren Glucosekonzentrationen zu den Meßzeitpunkten 5, 10, 20, 30, 45 und 60 Minuten höher (Abb. 5).

Abb. 6 zeigt, daß die Insulinnüchternkonzentrationen am 1. Tag postoperativ durchschnittlich höher liegen im Vergleich zu den übrigen Meßtagen. Zudem wird auf den Glucosereiz hin mehr Insulin freigesetzt. Höhere Konzentrationen konnten während des gesamten Beobachtungszeitraumes von 60 Minuten festgestellt werden. An den übrigen Meßtagen wurde der Glucosereiz nicht verschieden beantwortet.

Glucose
mg/100ml



Insulin
 μ E/ml

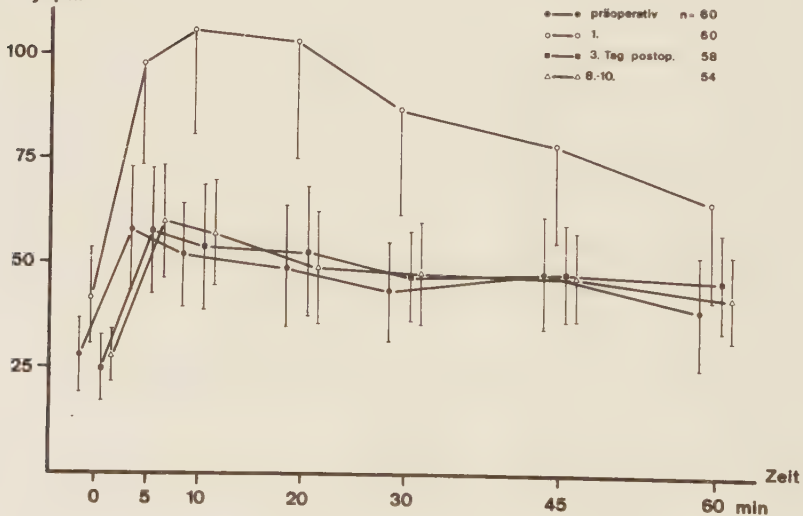
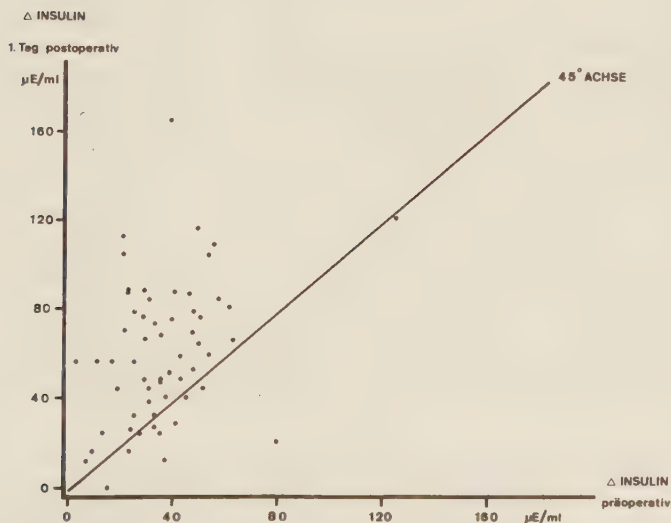


Abb. 5/6: Konzentration von Glucose und Seruminsulin nach i.V.-Belastung mit 0,33 g Glucose präoperativ, am 1., 3. und 8.-10. Tag postoperativ (Standardabweichungen des Mittelwerts)

1.1.3. Initiale Insulinfreisetzung (Δ -Insulin).

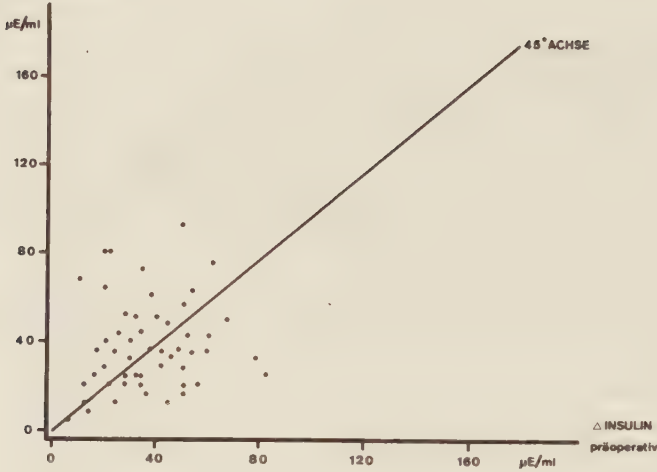
24 Stunden nach der Operation wird der Glucosereiz mit vermehrter Insulinsekretion beantwortet. Zu diesem Zeitpunkt konnte eine signifikante Minderung der Glucosetoleranz nicht festgestellt werden. Die k-Werte liegen im Normbereich (Abb. 1).

Nimmt man an, daß keine Änderung der Verteilung der initialen Insulinfreisetzung auf den Glucosereiz hin vorläge, so würden wiederum oberhalb und unterhalb der 45° Achse gleich viele Werte zu erwarten sein. Diese Null-Hypothese ist am 3. und 8. bis 10. Tag postoperativ erfüllt, nicht dagegen am 1. postoperativen Tag (Abb. 7/8/9). Der Befund ist mit $p \leq 0,05$ verschieden.



Δ INSULIN

3. Tag postoperativ



Δ INSULIN

8.-10. Tag postoperativ

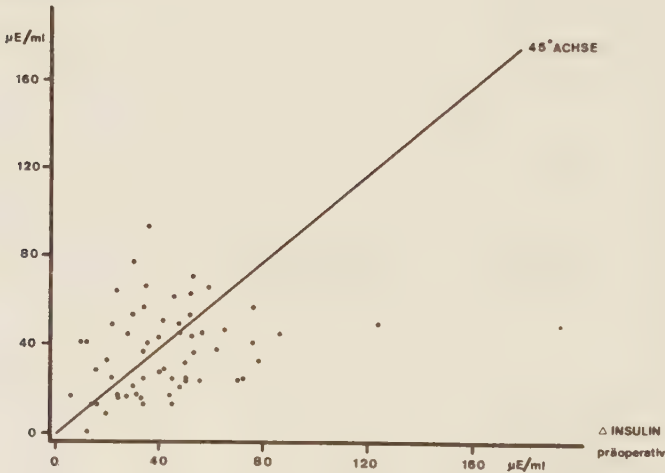


Abb. 7/8/9: Beziehung der initialen Insulinfreisetzung zum Zeitpunkt 5 Minuten nach Glucoseinjektion (Δ -Insulin) bei 60 Frauen nach gynäkologischen Operationen am 1., 3. und 8.-10. Tag im Vergleich zu praeoperativ.

Eine maximale Insulinkonzentration wurde am 1. postoperativen Tag zum Zeitpunkt 10 Minuten gemessen ($\bar{x} = 107 \text{ uE/ml}$). Bei einem Erwartungswert von 135 betragen die Rangsummen zu den Meßzeitpunkten

5 Minuten	140,5
10 Minuten	152,5
20 Minuten	146,0
30 Minuten	101,0.

Die Abweichungen der Rangsummen sind mit $p \leq 0,01$ verschieden. Immerhin nehmen die Insulinkonzentrationen im Venenblut nach 10 Minuten ab. Die Glucosehomöostase wird aufrechterhalten. Ein Befund, der bei der Frage der Insulinresistenz in der frühen postoperativen Phase diskutiert werden muß.

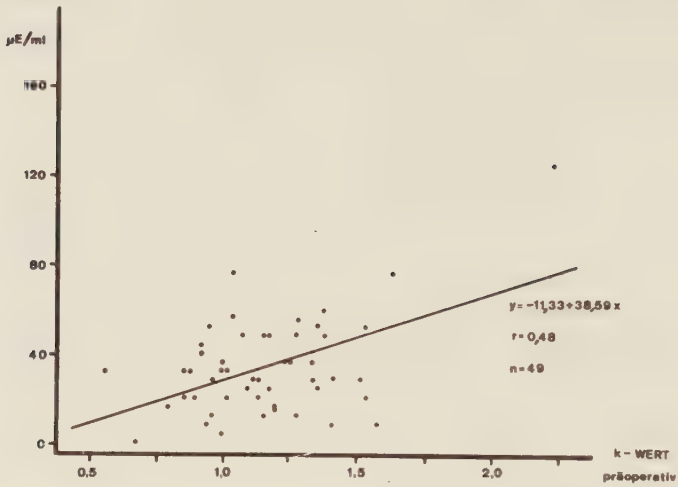
1.1.4. Zusammenhang Glucosetoleranz (k-Wert) und initialer Insulinfreisetzung (Δ -Insulin), Korrelation - Regression.

Es besteht ein positiver linearer Zusammenhang zwischen k-Wert und initialer Insulinfreisetzung praeoperativ ($r = 0,48$) und im besonderen Maße am 1. postoperativen Tag ($r = 0,64$). Für die Diskussion der Befunde ist ferner die Tatsache wichtig, daß am 3. und 8. bis 10. postoperativen Tag kaum ein Zusammenhang besteht (Abb.10/11/12/13).

Glucose scheint am 1. postoperativen Tag am besten verwertet zu werden. Am 3. postoperativen Tag ist dagegen die Glucosehomöostase aufgehoben.

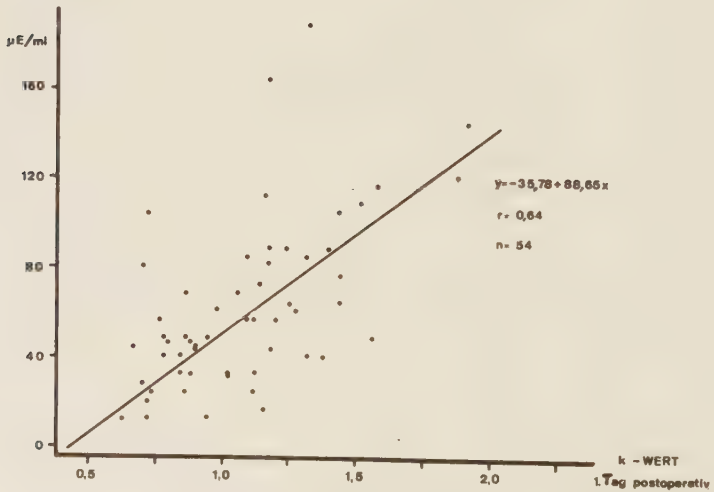
Δ INSULIN

präoperativ



Δ INSULIN

1. Tag postoperativ



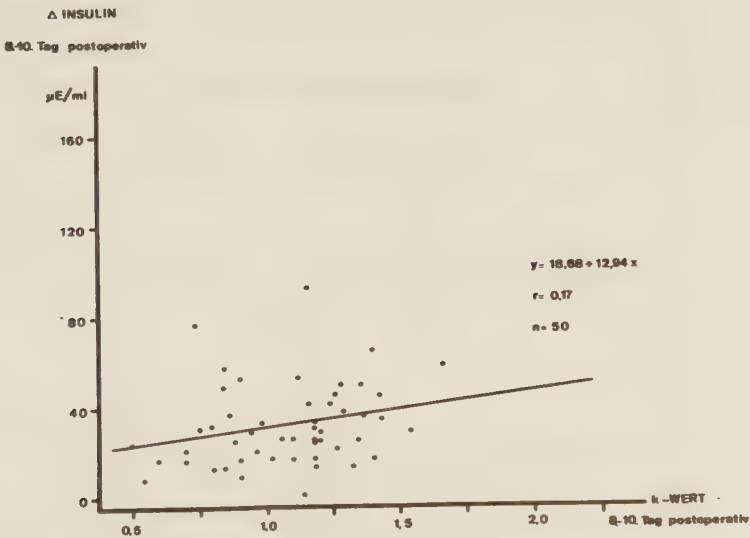
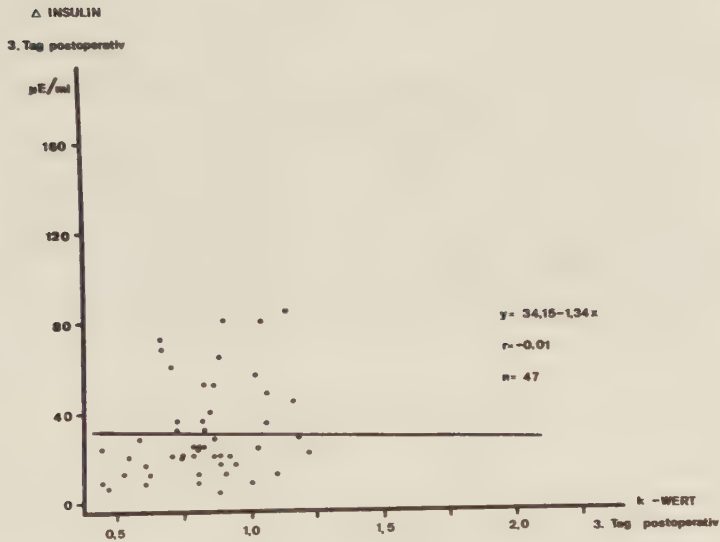


Abb. 10/11/12/13: Regression-Korrelation

k-Wert in Beziehung zur initialen Insulinfreisetzung zum Zeitpunkt 5 Minuten (Δ -Insulin) praeoperativ und nach gynäkologischen Operationen am 1., 3. und 8.-10. Tag.

1.1.5. Parameter des Fettstoffwechsels (Beta-Hydroxybutyrat, Pyruvat, Lactat, freies Glycerin).

Die Konzentration der genannten Parameter des Fettstoffwechsels waren zu allen Meßzeitpunkten und -Tagen nicht unterschiedlich. Der Anstieg des Lactat und Pyruvat am 1. postoperativen Tag ist gering. Die Werte liegen noch im Normbereich. Eine Tendenz zur Ketoacidose konnte in der postoperativen Phase nicht festgestellt werden.

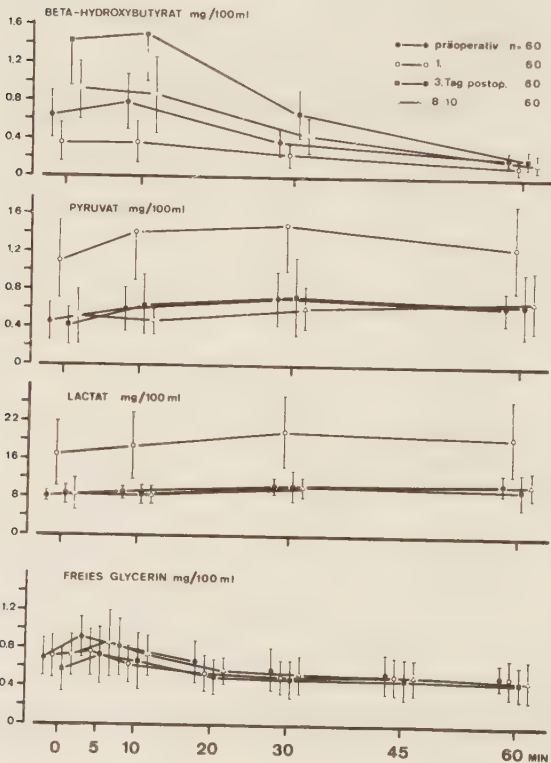


Abb. 14: Konzentrationen von Beta-Hydroxybutyrat, Pyruvat, Lactat und freiem Glycerin bei Frauen präoperativ und nach gynäkologischen Operationen am 1., 3. und 8.-10. Tag (Standardabweichungen des Mittelwerts)

1.2. Abhängigkeit der postoperativen Glucoseregulation vom Alter, Körpergewicht, endokrinem Status, Morphologie, Art des chirurgischen Eingriffs

Folgende Gruppeneinteilung schien sinnvoll um beeinflussende Faktoren, wie z.B. Alter und Übergewicht zu berücksichtigen. Die Ergebnisse werden jeweils innerhalb der Gruppe verglichen.

1. Gruppe - Alter

≤ 40 Jahre (n = 15)

> 40 Jahre (n = 45)

2. Gruppe - Körpergewicht

Normalgewicht +10% (n = 23)

Übergewicht >10% (n = 37)

3. Gruppe - endokriner Status

Praemenopause (n = 34)

Menopause (n = 26)

4. Gruppe - Morphologie

Gutartiger Genitalbefund (n = 39)

Carcinom des Genitale (n = 21)

5. Gruppe - Art des chirurgischen Eingriffs

Abdominal (n = 23)

Vaginal (n = 37)

Mastektomie (n = 29)

1.2.1. Glucosetoleranz (k-Werte)

Die Abbildungen zeigen, daß die signifikante Depression der k-Werte ($p \leq 0,01$) am 3. postoperativen Tag nicht abhängig ist vom Alter, Körpergewicht, endokrinem Status oder Morphologie. Die Minderung der Glucosetoleranz am

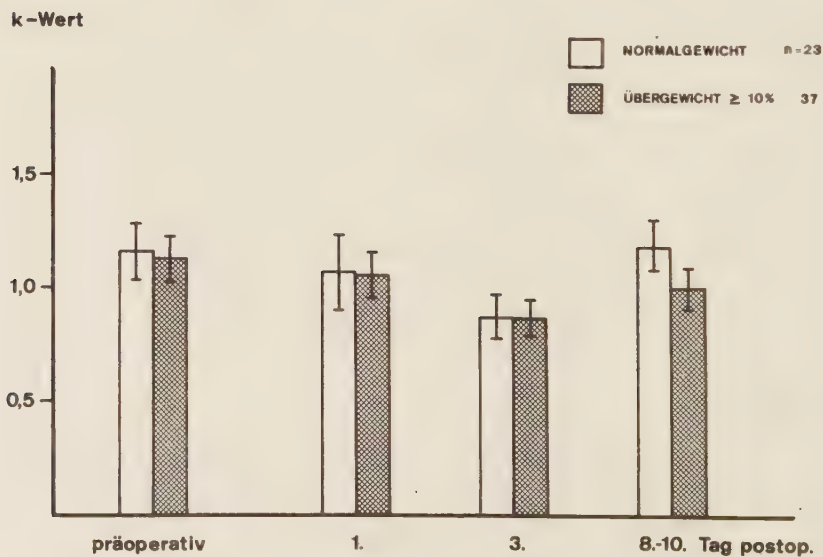
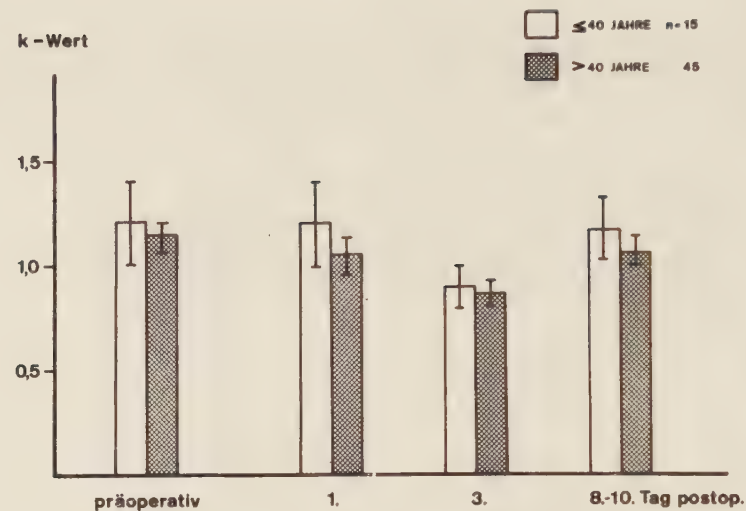


Abb. 15/16: Verhalten der k-Werte prae- und postoperativ in Beziehung zum Alter (≤ 40 Jahre und > 40 Jahre) und zum Übergewicht (Normalgewicht +10% und $> 10\%$ Übergewicht) (5% Konfidenzbereiche)

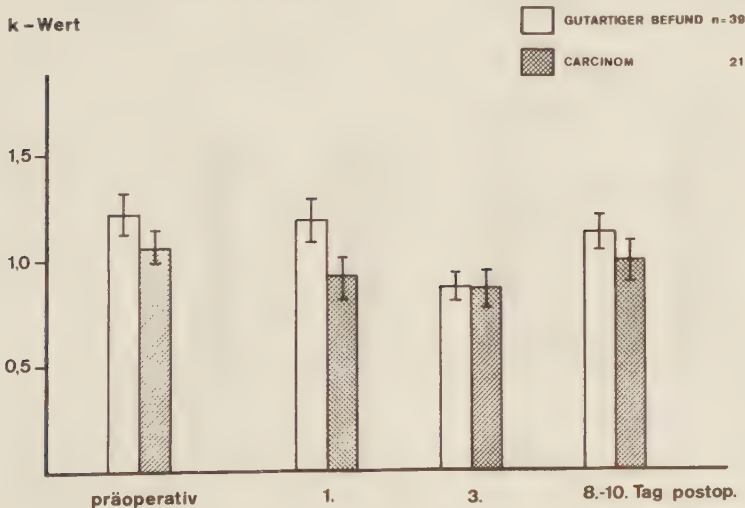
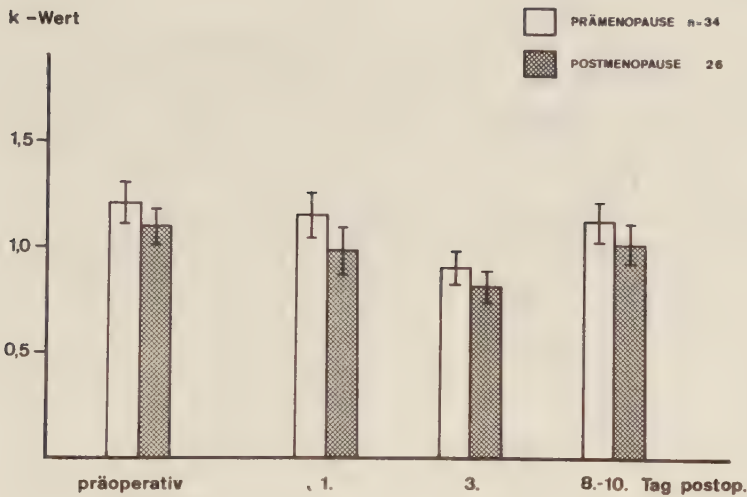


Abb. 17/18: Verhalten der k-Werte prae- und postoperativ in Beziehung zur Ovarialfunktion (Praemenopause und Postmenopause) sowie zur Morphologie (gutartiger Befund und Carcinom des Genitale)(5% Konfidenzbereiche).

3. postoperativen Tag war immer festzustellen. Unterschiede innerhalb der Gruppen ergaben sich dabei nur am 3. postoperativen Tag bei Frauen mit Ovarialfunktion und in der Menopause. Der Befund bei Frauen nach Mastektomie wegen eines Neoplasma bildet eine Ausnahme (Abb. 18a).

Bei diesen Frauen konnte postoperativ eine weitere Minderung der Glucosetoleranz nicht festgestellt werden. Die niedrigsten k-Werte finden sich dabei am 1. postoperativen Tag (Abb. 18a).

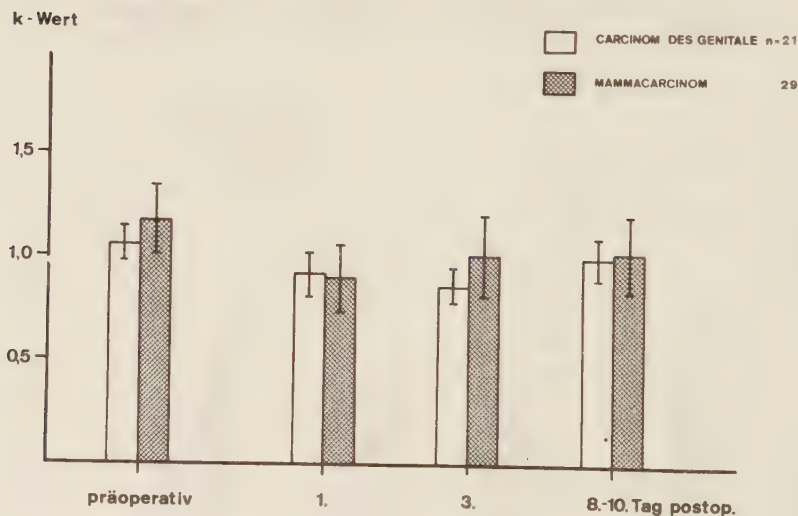


Abb. 18a: Verhalten der k-Werte prae- und postoperativ bei Frauen mit einem Carcinom des Genitales und einem Mammacarcinom (5% Konfidenzbereiche).

Bei Frauen mit gynäkologischen Operationen lagen praeoperativ die k-Werte deutlich höher als bei Frauen mit Mammacarcinom. In der letztgenannten Gruppe war der Anteil an pathologischer Glucosetoleranz praeoperativ mit etwa einem Drittel recht hoch.

Die Normalisierung am 8.-10. postoperativen Tag war in beiden Kollektiven zu beobachten (Abb. 20/21). Einen Überblick vermittelt Abb. 19. Die durchschnittliche Abweichung der Rangsummen (k-Werte - 3.Tag) vom Erwartungswert beträgt etwa -35% ($p \leq 0,01$; Gesamtkollektiv) mit Ausnahme bei Frauen nach Mastektomie.

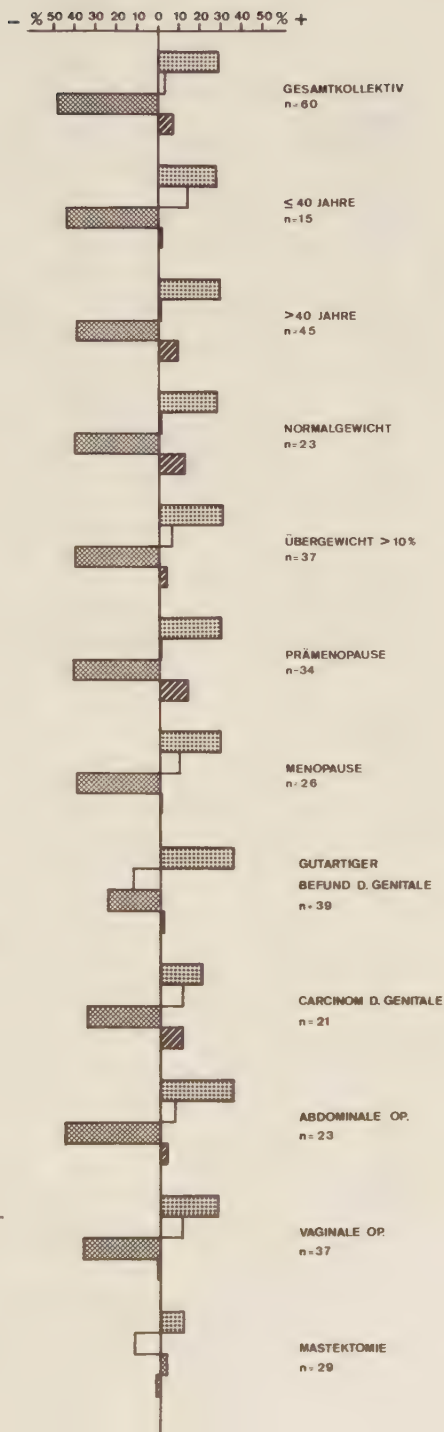


Abb. 19: Prozentuale Abweichung der Rangsummen vom Erwartungswert (= 0%) prae- und postoperativ unter Berücksichtigung des Alters, des Körpergewichts, der Ovarialfunktion, der Morphologie und der Art des chirurgischen Eingriffs. Die maximal mögliche Abweichung beträgt bei 4 Untersuchungszeitpunkten $\pm 60\%$

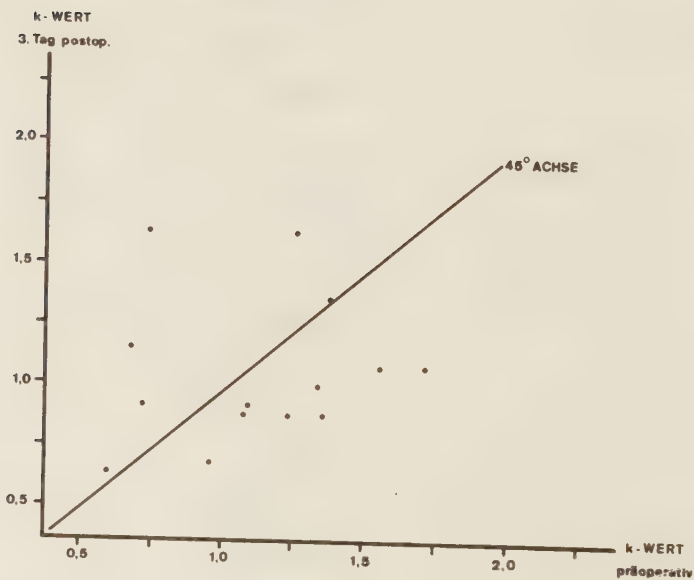
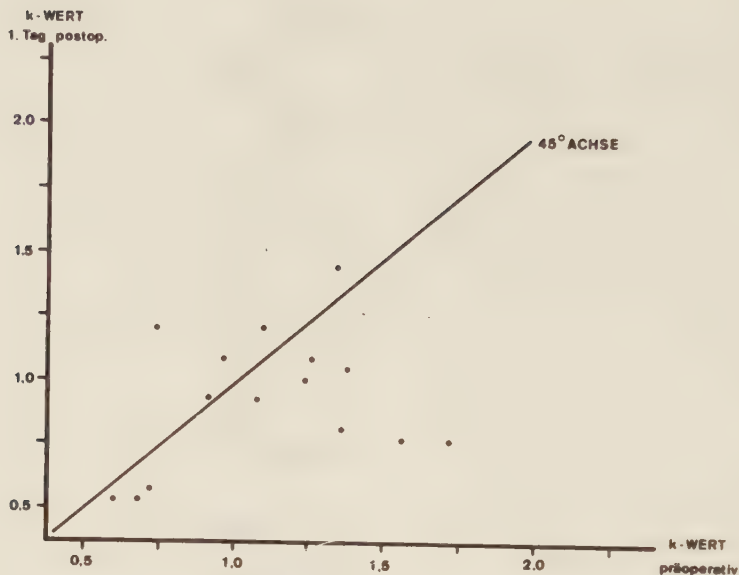


Abb. 20: Plot-Diagramme - Verhalten der k-Werte bei Frauen nach Mastektomie (n = 15) am 1. und 3. Tag im Vergleich zu praeoperativ,

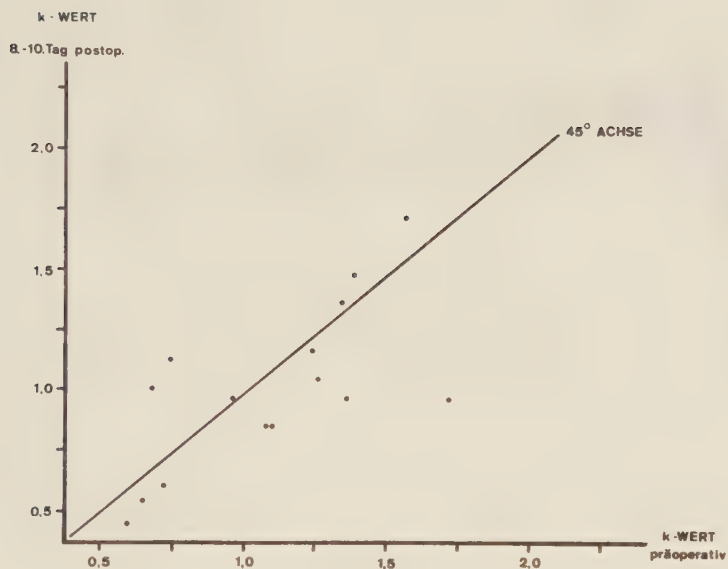


Abb. 21: Plot-Diagramm - Verhalten der k-Werte bei Frauen nach Mastektomie (n = 15) am 8. - 10. Tag im Vergleich zu praeoperativ

1.2.2. Glucose- und Seruminsulinkonzentrationen

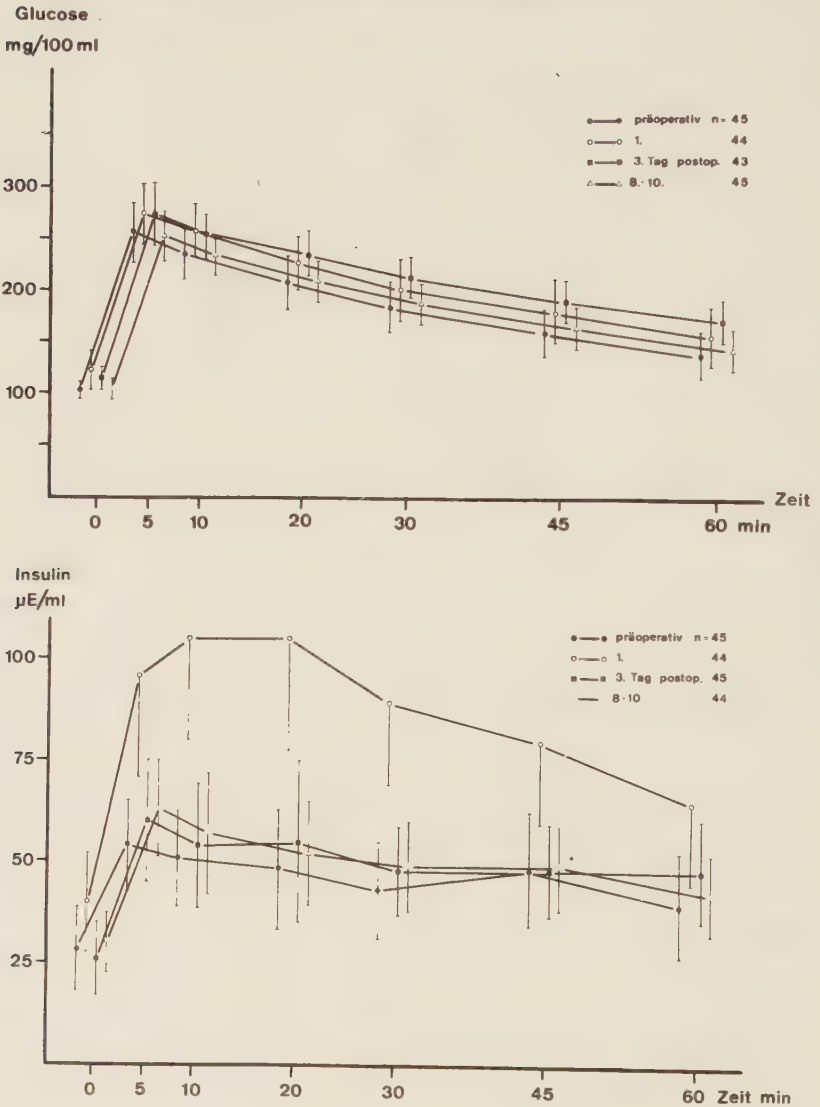


Abb. 22: Konzentrationen von Glucose und Seruminsulin nach i.v.-Belastung mit Glucose praeoperativ, am 1., 3. und 8.-10. Tag postoperativ bei Frauen über 40 Jahren

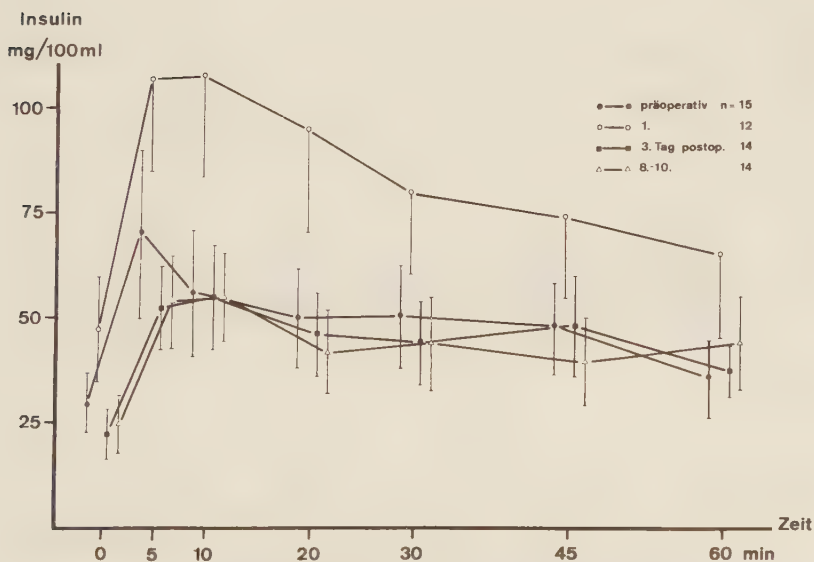
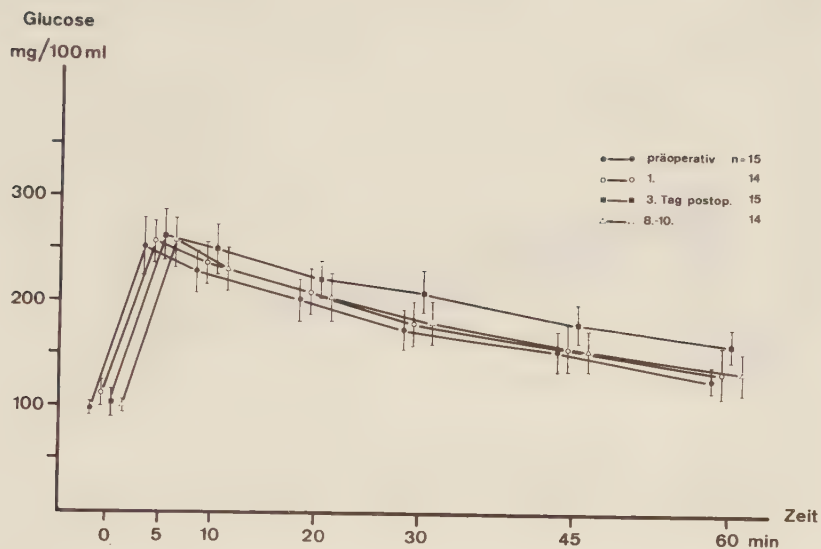


Abb. 23: Konzentrationen von Glucose und Seruminulin nach i.v.-Belastung mit Glucose praeoperativ, am 1., 3. und 8.-10. Tag postoperativ bei Frauen ≤ 40 Jahren

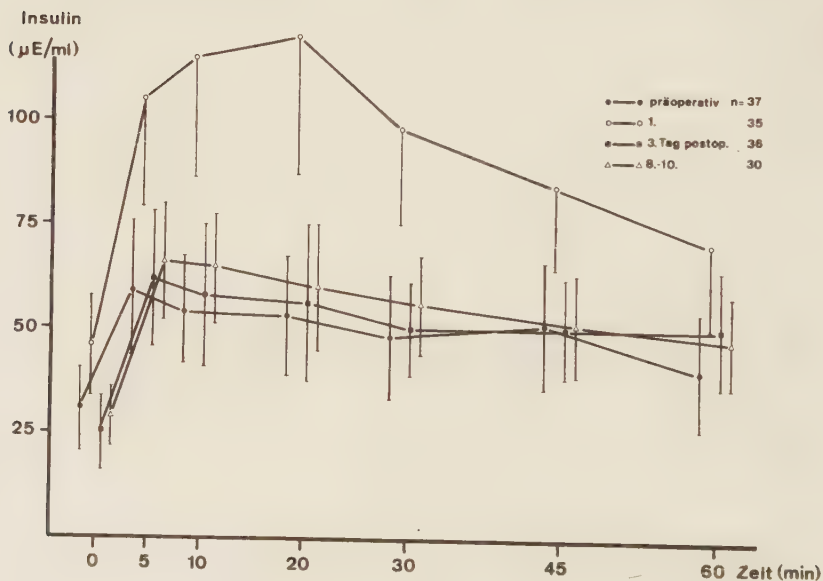
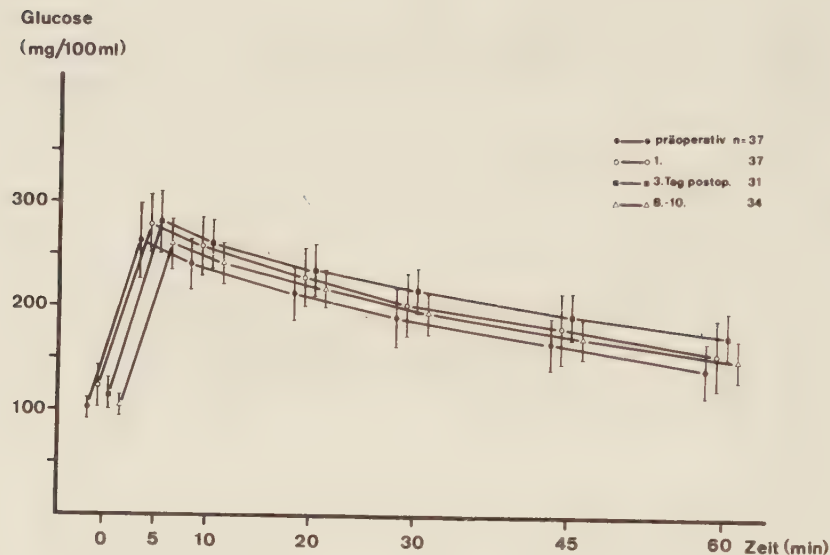


Abb. 24: Konzentrationen von Glucose und Seruminsulin nach i.v.-Belastung mit Glucose praeoperativ, am 1., 3. und 8.-10. Tag postoperativ bei Frauen mit >10% Übergewicht

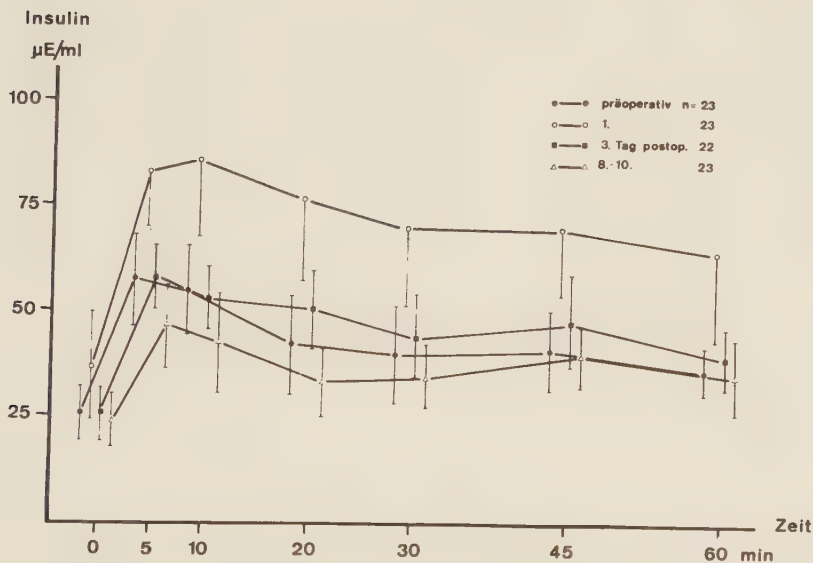
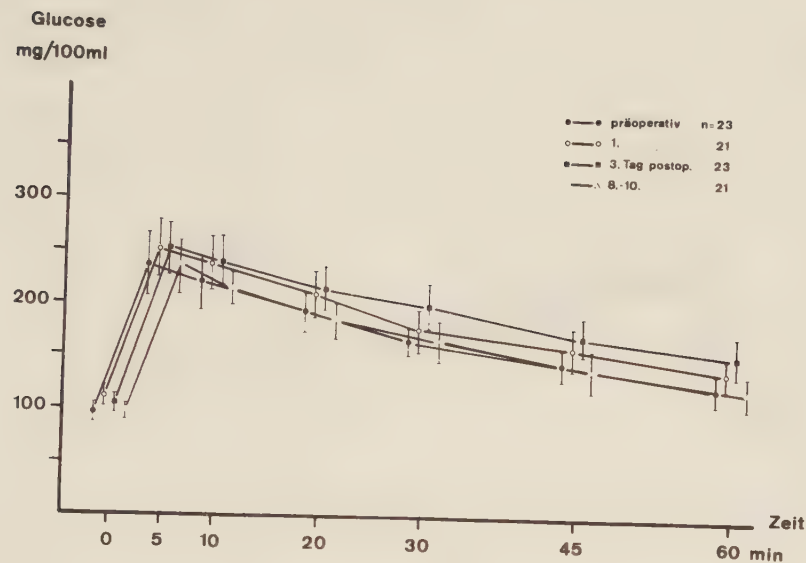


Abb. 25: Konzentrationen von Glucose und Seruminulin nach i.v.-Belastung mit Glucose praeoperativ, am 1., 3. und 8.-10. Tag postoperativ bei Frauen mit Normalgewicht +10%

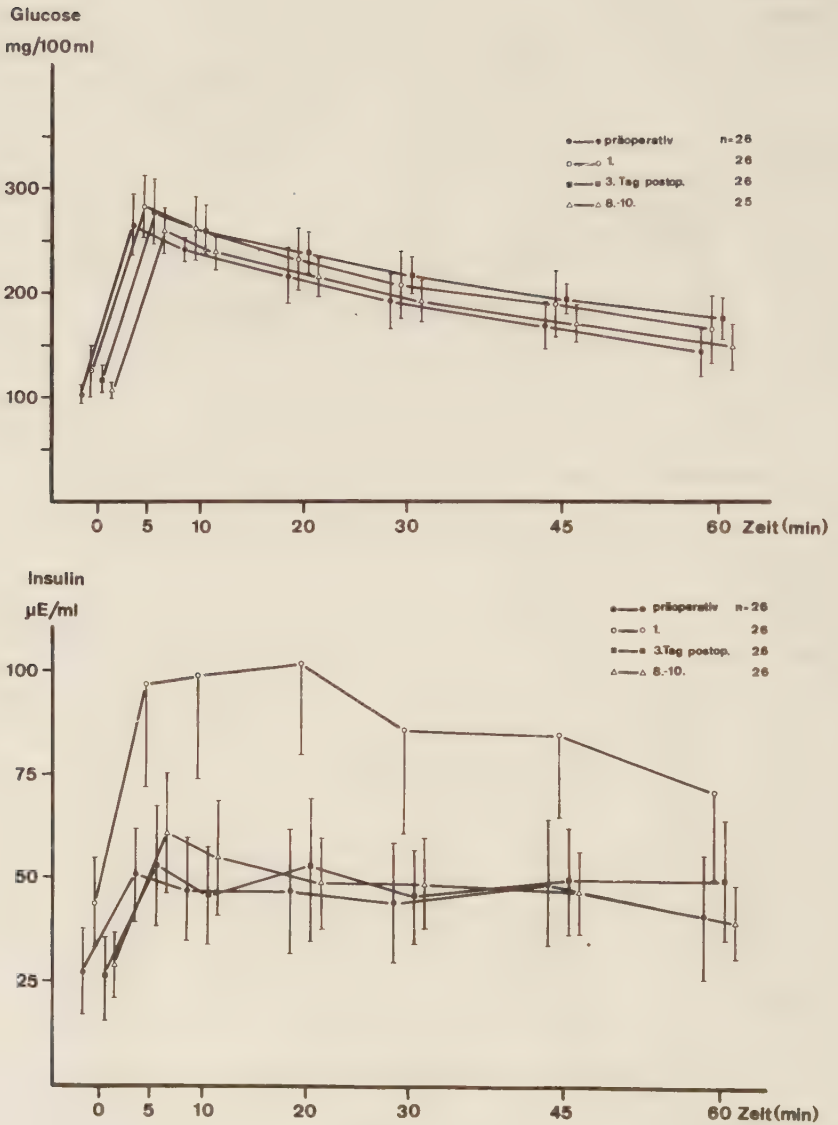


Abb. 26: Konzentrationen von Glucose und Seruminsulin nach i.v.-Belastung mit Glucose praeoperativ, am 1., 3. und 8.-10. Tag postoperativ bei Frauen in der Menopause

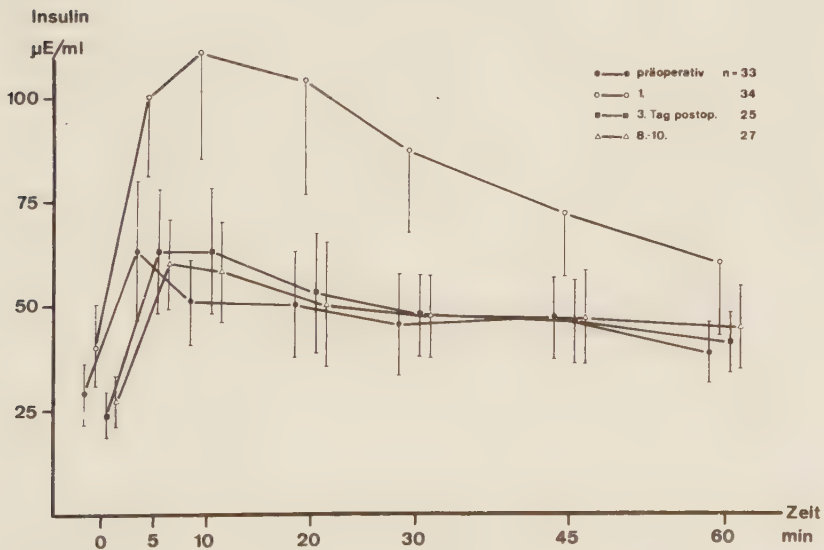
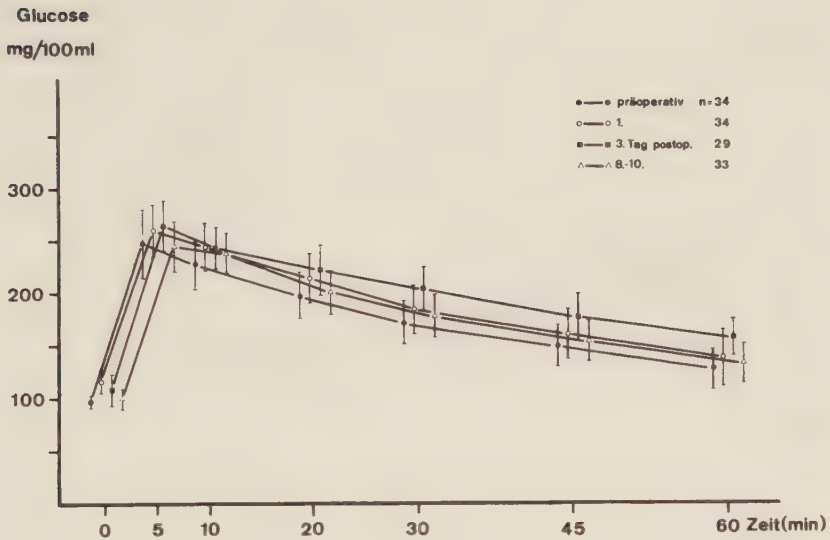


Abb. 27: Konzentrationen von Glucose und Seruminsulin nach i.v.-Belastung mit Glucose praeoperativ, am 1., 3. und 8.-10. Tag postoperativ bei Frauen mit Ovarialfunktion

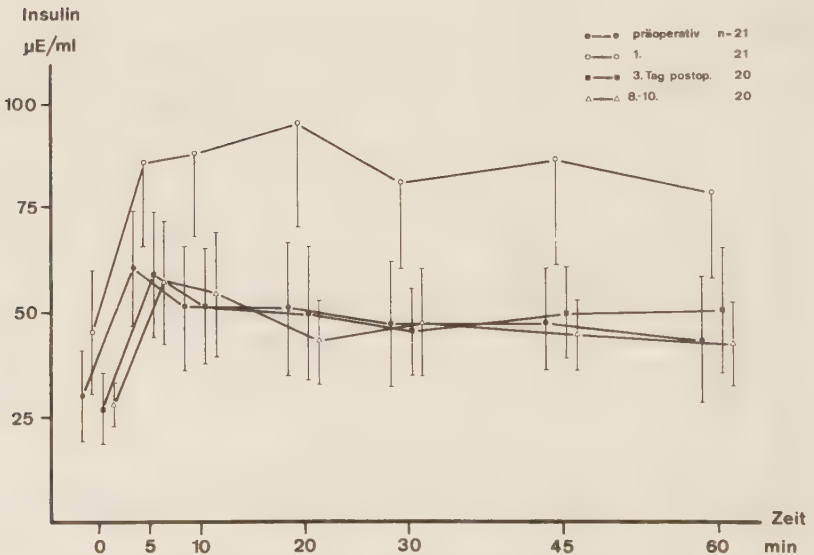
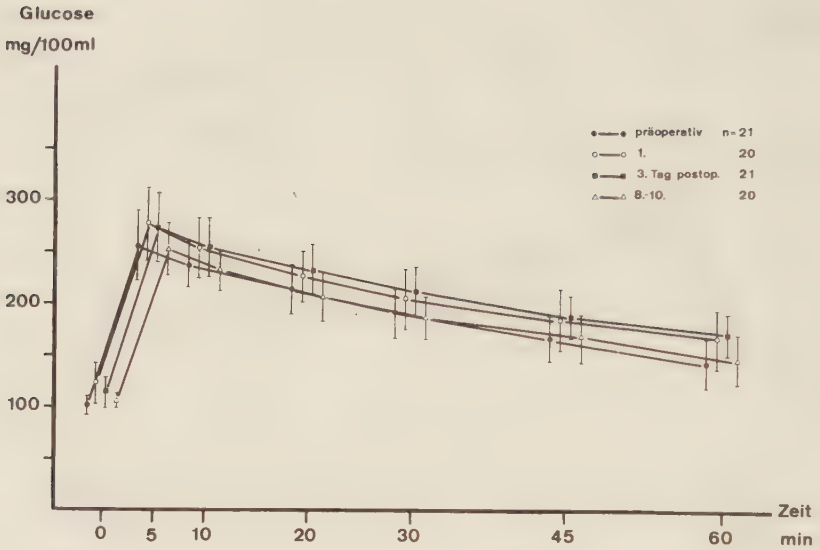


Abb. 23: Konzentrationen von Glucose und Seruminsulin nach i.v.-Belastung mit Glucose präoperativ, am 1., 3. und 8.-10. Tag postoperativ bei Frauen mit einem Carcinom des Genitale

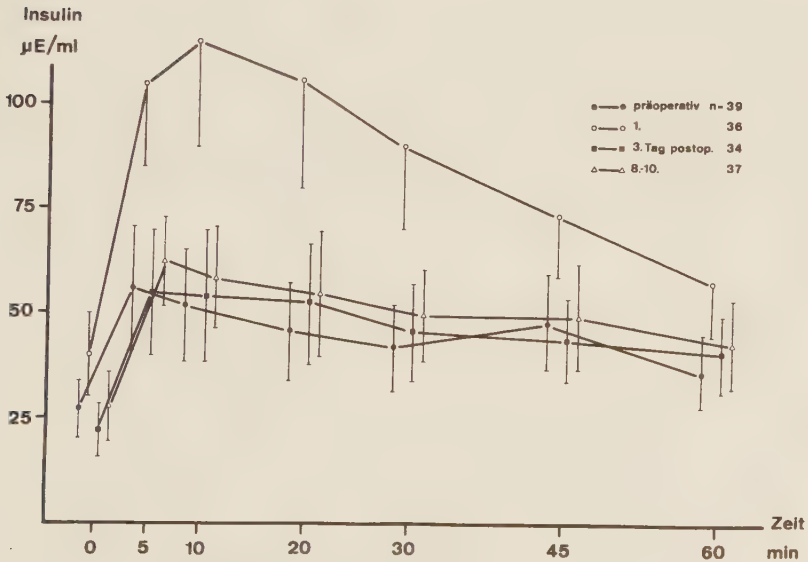
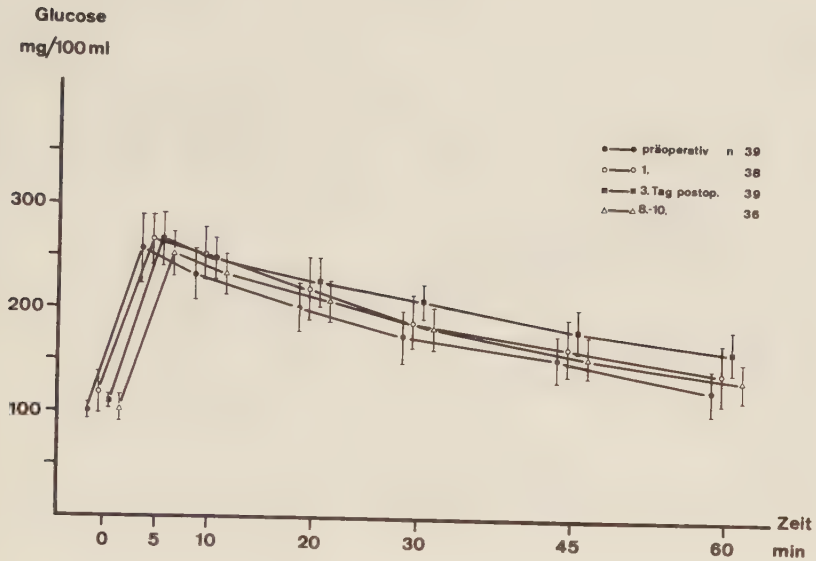


Abb. 29: Konzentrationen von Glucose und Seruminsulin nach i.v.-Belastung mit Glucose praeoperativ, am 1., 3. und 8.-10. Tag postoperativ bei Frauen mit einem gutartigen Genitalbefund

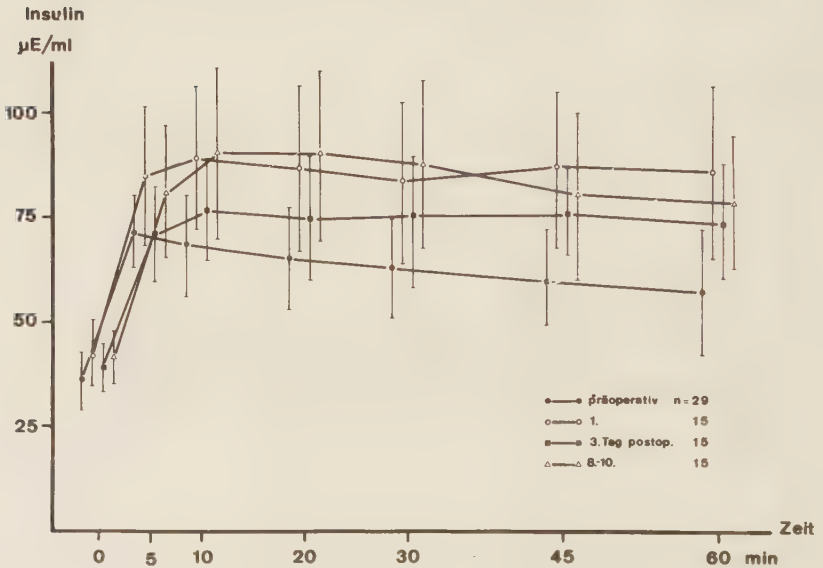
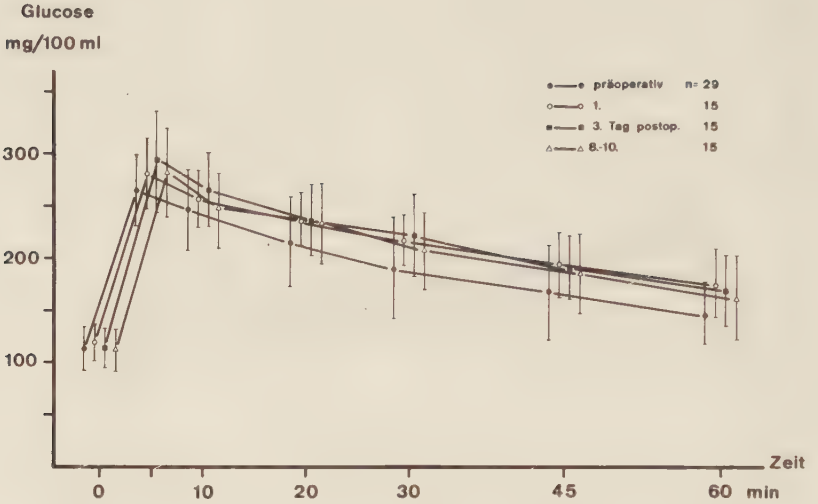


Abb. 30: Konzentrationen von Glucose und Seruminsulin nach i.v.-Belastung mit Glucose praeoperativ, am 1., 3. und 8.-10. Tag postoperativ bei Frauen mit einem Carcinom der Mamma

Die Abbildungen zeigen in allen Gruppen am 3. postoperativen Tag im Durchschnitt höhere Glucosekonzentrationen zu den Meßzeitpunkten 10, 20, 30, 45 und 60 Minuten. Praeoperativ sind die Konzentrationen am niedrigsten.

Beim Vergleich der Insulinmittelwerte ist auffallend, daß bei jüngeren Frauen, Frauen mit Normalgewicht +10% und in der Praemenopause sowie mit gutartigem Befund die Maxima am 1. postoperativen Tag bereits nach 10 Minuten erreicht sind. Bei älteren Frauen, Frauen in der Menopause, Frauen mit >10% Übergewicht sowie Frauen mit einem Carcinom sind die Maxima erst nach 20 Minuten erreicht. Die Insulinnüchternkonzentrationen sind am 1. postoperativen Tag in allen Gruppen nur gering erhöht.

Die höchsten Glucosekonzentrationen finden sich bei Frauen mit einem Carcinom der Mamma ebenfalls am 3. postoperativen Tag. Im Vergleich zur präoperativen Phase liegen die Mittelwerte der Insulinkonzentrationen am 1. und 8.-10. Tag postoperativ höher. Der Verlauf der Kurve zeigt eine anhaltende maximale Insulinsekretion noch zum Zeitpunkt 60 Minuten (Abb.30).

1.2.3. Initiale Insulinfreisetzung (Δ -Insulin)

Ältere Frauen (> 40 Jahre) beantworten den Glucosereiz am 1. postoperativen Tag ebenso wie jüngere Frauen unter 40 Jahren mit einer vermehrten initialen Insulinsekretion. Setzt man voraus, daß beide Gruppen verschieden auf den Glucosereiz reagieren, so ergibt sich kein Unterschied. Gegenüber der praoperativen Phase ist eine vermehrte Insulinsekretion am 3. postoperativen Tag nicht mehr nachzuweisen. Andererseits ist die Insulinsekretion am 8.-10. postoperativen Tag sowohl bei jüngeren

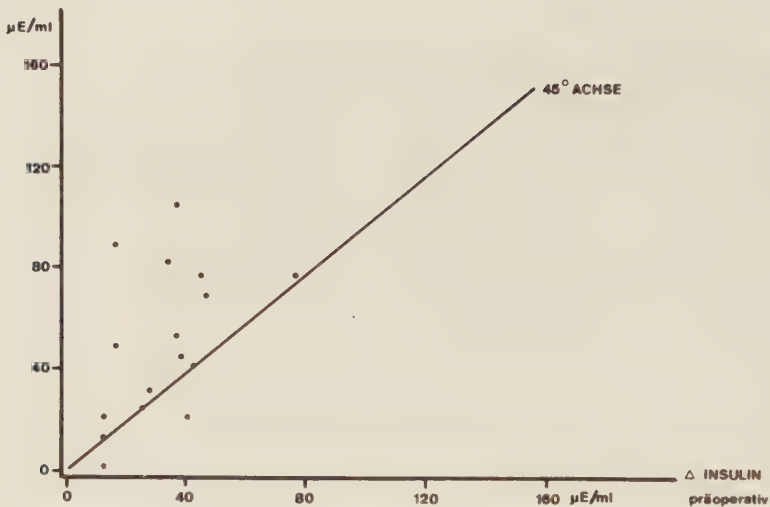
als auch bei älteren Frauen unterschiedlich gegenüber praeoperativ. Die Kovarianzanalyse macht den Unterschied innerhalb der beiden Gruppen deutlich. Ältere Frauen können den Glucosereiz zu diesem Zeitpunkt mit vermehrter Insulinfreisetzung beantworten. Die vermehrte Insulinfreisetzung auf den Glucosereiz am 1. postoperativen Tag ist bei Frauen mit Ovarialfunktion ebenso wie bei Frauen in der Menopause zu beobachten. Unterschiede ergaben sich innerhalb der Gruppen aber nicht. Setzt man wiederum voraus, daß Frauen mit einem Carcinom des Genitale und einem gutartigen Befund verschieden auf den Glucosereiz reagieren, so wird mehr Insulin am 1. postoperativen Tag bei Frauen mit einem Carcinom freigesetzt (F-Testgröße 6,13 bei (1,37) FG). Dagegen sind am 3. postoperativen Tag innerhalb dieser beiden Gruppen keine Unterschiede festzustellen. Gegenüber praeoperativ sind die Befunde nicht verschieden, ebenso am 8. bis 10. postoperativen Tag.

Im untersuchten gynäkologischen Kollektiv war der Anteil der >10% Übergewichtigen mit über 60% sehr hoch. Idealgewichtig waren von 60 Patienten nur 6. Die Befunde machen deutlich, daß 24 Stunden nach der Operation >10% Übergewichtige mit vermehrter Insulinfreisetzung den Glucosereiz beantworten. Bei der Ausschaltung der unabhängigen Variablen (k-Wert) und dem Vergleich der abhängigen Variablen Δ -Insulin finden sich allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen übergewichtigen und normalgewichtigen Frauen.

Schließlich war von Interesse, ob Operationen mit Eröffnen des Abdomens einen anderen Einfluß haben als Operationen an der Körperperipherie, wie z.B. an der Mamma. In beiden Gruppen finden sich am 1. postoperativen Tag eine vermehrte Insulinfreisetzung auf den Glucosereiz. Unterschiede zwischen beiden Gruppen ergaben sich aber nicht. Bei Frauen nach Ablatio mammae und axillärer Lymphonodektomie wird deutlich, daß die k-Werte in der späten postoperativen Phase (8. bis 10. Tag) umso höher sind, je höher der praeoperative k-Wert war ($p \leq 0,01$). 24 Stunden postoperativ findet sich ebenfalls eine vermehrte Insulinsekretion ($p \leq 0,01$) (Abb. 31/32).

Δ INSULIN

1. Tag postop.



Δ INSULIN

3. Tag postop.

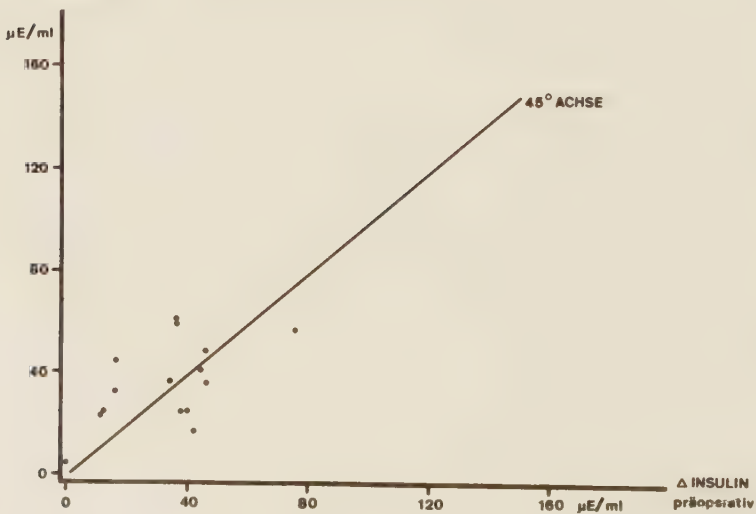
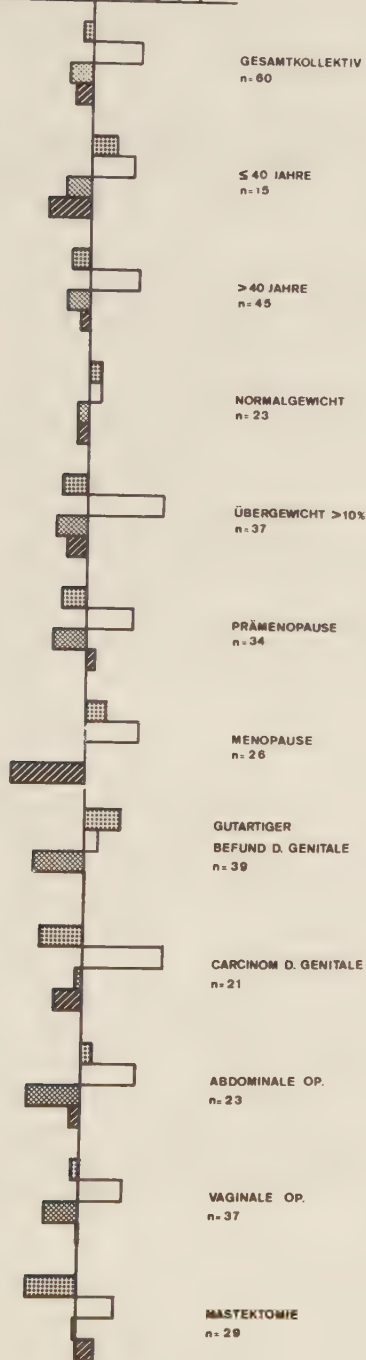


Abb. 31/32: Plot-Diagramme - Initiale Insulinfreisetzung zum Zeitpunkt 5 Minuten (Δ -Insulin) am 1. und 3. Tag postoperativ bei Frauen nach Mastektomie im Vergleich zu praeoperativ

- % 50 40 30 20 10 0 10 20 30 40 50 % +

- 1 -



In der späteren postoperativen Phase (3. und 8.-10. Tag) bewirkt der Glucosereiz im Vergleich zur präoperativen Phase keine unterschiedliche initiale Freisetzung von Insulin.

Eine übersichtliche Darstellung über die prozentuale Abweichung der Rangsummen vom Erwartungswert der initialen Insulinfreisetzung gibt Abb.33.



Abb. 33: Prozentuale Abweichung der Rangsummen vom Erwartungswert (= 0%) der initialen Insulinfreisetzung zum Zeitpunkt 5 Minuten (Δ -Insulin) nach Glucose-reiz unter Berücksichtigung des Alters, des Körpergewichts, der Ovarialfunktion, der Morphologie und der Art des chirurgischen Eingriffs. Die maximal mögliche Abweichung beträgt bei 4 Untersuchungszeitpunkten $\pm$ 60%

1.2.4. Zusammenhang Glucosetoleranz (k-Wert) und initialer Insulinfreisetzung (Δ -Insulin), Korrelation und Regression.

Bei älteren Frauen (> 40 Jahre) besteht ebenso wie bei jüngeren ein linearer Zusammenhang zwischen k-Wert und initialer Insulinfreisetzung praeoperativ ($r = 0,49/$
 $r = 0,78$) und am 1. Tag postoperativ ($r = 0,61/$
 $r = 0,80$). Diese Beziehung besteht am 3. und 8. bis 10. postoperativen Tag nicht mehr. Immerhin war interessant, daß jüngere Frauen am 3. postoperativen Tag eher eine negative Korrelation aufzeigen ($r = -0,34$). Die Glucosehomöostase ist 8 bis 10 Tage nach der Operation noch nicht normalisiert. Unterschiede zwischen beiden Gruppen konnten an allen Meßtagen nicht festgestellt werden. Die Veränderungen der Regulation der Blutglucose sind somit nicht altersbedingt.

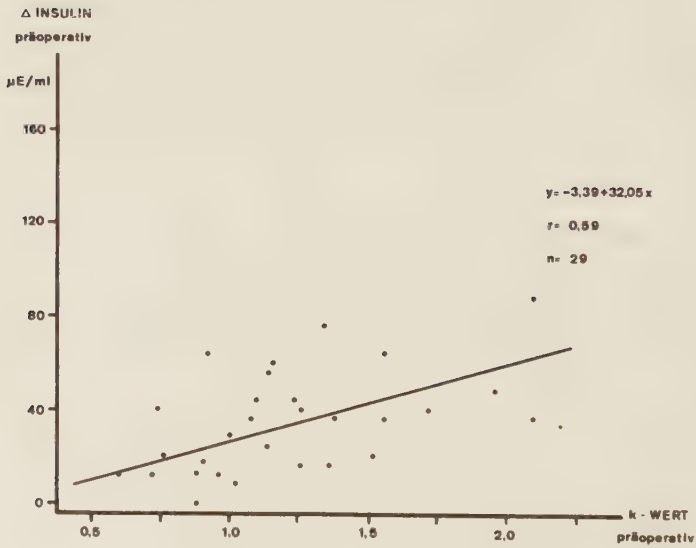
Berücksichtigt man, daß Frauen mit Ovarialfunktion anders reagieren als Frauen in der Menopause, so beantworteten Frauen in der Menopause praeoperativ den Glucosereiz anders (F-Testgröße 11,47 bei (1,45)FG). Praeoperativ beträgt der Korrelationskoeffizient bei Frauen mit Ovarialfunktion $r = 0,54$. Am 1. Tag postoperativ besteht kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Mit $r = 0,73$ bei Frauen mit Ovarialfunktion und $r = 0,56$ bei Frauen in der Menopause sind die Koeffizienten deutlich von 0 verschieden. Wiederum besteht bei den altersmäßig jüngeren Frauen und Ovarialfunktion am 3. postoperativen Tag eher ein negativer Zusammenhang ($r = -0,30$). Gegenüber den Frauen in der Menopause ergibt sich aber kein Unterschied. Die Ovarialfunktion beeinflußt ebenfalls nicht die Minderung der Glucosetoleranz in der späten post-

operativen Phase. Ebenso ist die in der frühen postoperativen Phase vermehrte Insulinfreisetzung nach Glucosereiz nicht dadurch bedingt.

Wie bereits erwähnt, waren im Gesamtkollektiv nur 9 Patienten als normalgewichtig im engeren Sinn anzusehen. 37 Frauen hatten >10% Übergewicht. Nimmt man nun an, daß Übergewichtige anders als Normalgewichtige auf den Glucosereiz mit einer Insulinfreisetzung reagieren, so kann praeoperativ diese Annahme bestätigt werden (F-Testgröße 13,46 bei (1,45) FG). 24 Stunden nach der Operation kann aber diese Aussage nicht mehr gemacht werden. Beim Vergleich der abhängigen Variablen (Δ -Insulin) fand sich kein Unterschied. Eine positive Korrelation besteht bei über 10% Übergewichtigen ($r = 0,65$) und Normalgewichtigen ($r = 0,70$). Am 3. und 8. bis 10. postoperativen Tag verhalten sich Übergewichtige nicht unterschiedlich von Normalgewichtigen. Die vermehrte Insulinfreisetzung auf den Glucosereiz am 1. postoperativen Tag ist ebenfalls nicht durch Übergewicht bedingt. Die Kovarianzanalyse macht diesen Befund deutlich.

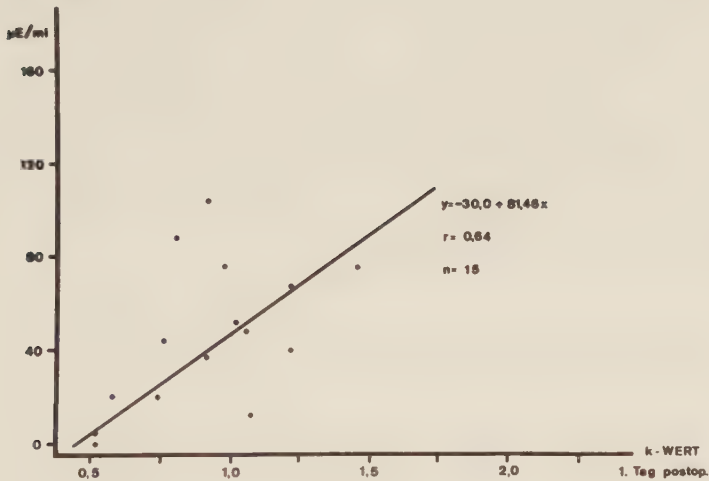
Analysiert man die Befunde nach gut- und bösartiger Morphologie unter den obigen Gesichtspunkten, so verhalten sich beide Gruppen unterschiedlich praeoperativ (F-Testgröße 17,01 bei (1,43) FG) und am 1. postoperativen Tag (F-Testgröße 26,50 bei (1,49) FG). Ein positiver Zusammenhang besteht zwischen Δ -Insulin und k-Wert bei Frauen mit einem gutartigen Genitalbefund ($r = 0,66$), nicht dagegen bei Frauen mit einem Neoplasma des Genitale ($r = 0,41$). In der späten postoperativen Phase lassen sich Unterschiede dann nicht mehr nachweisen.

Bei Frauen mit einem Brustkrebs und nachfolgender Mastektomie besteht ein positiver Zusammenhang zwischen k-Wert und Δ -Insulin ebenfalls nur praeoperativ ($r = 0,59$) und am 1. Tag postoperativ ($r = 0,64$).



Δ INSULIN

1. Tag postop.



Δ INSULIN

3. Tag postop.

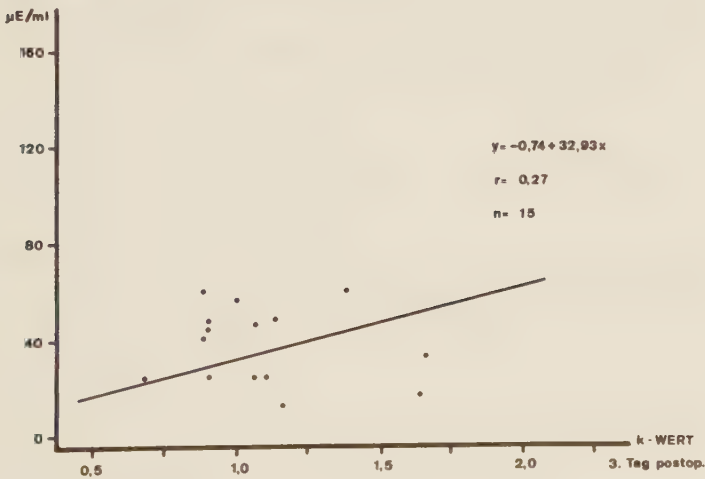


Abb. 34/35/36: Regression - Korrelation.

Beziehung k-Werte zur Initialen Insulinfreisetzung zum Zeitpunkt 5 Minuten (Δ -Insulin) nach Glucosereiz bei Frauen mit einem Mammacarcinom praeoperativ, am 1. und 3. Tag postoperativ

Frauen bei denen das Peritoneum durch einen vaginalen oder abdominalen Eingriff eröffnet wurde, verhalten sich gegenüber Frauen mit einem Eingriff an der Brust sowohl praeoperativ (F-Testgröße 13,44 bei (1,43) FG) als auch am 1. Tag postoperativ (F-Testgröße 31,3 bei (1,51) FG) verschieden. Immerhin hatten 6 von 15 Frauen mit Mastektomie praeoperativ eine pathologische Glucosetoleranz. Bei der Beurteilung der oben geschilderten Befunde gilt das jedoch zu berücksichtigen.

1.2.5. Parameter des Fettstoffwechsels (Beta-Hydroxybutyrat, Pyruvat, Lactat, freies Glycerin)

Innerhalb der einzelnen Gruppen konnten unterschiedliche Konzentrationen des Beta-Hydroxybutyrat, Pyruvat, Lactat und freien Glycerin an den verschiedenen Meßtagen nicht festgestellt werden. Die Konzentrationen liegen noch im Normbereich. Dies gilt auch für das Kollektiv der Mamma-carcinompatientinnen (Abb. 37).

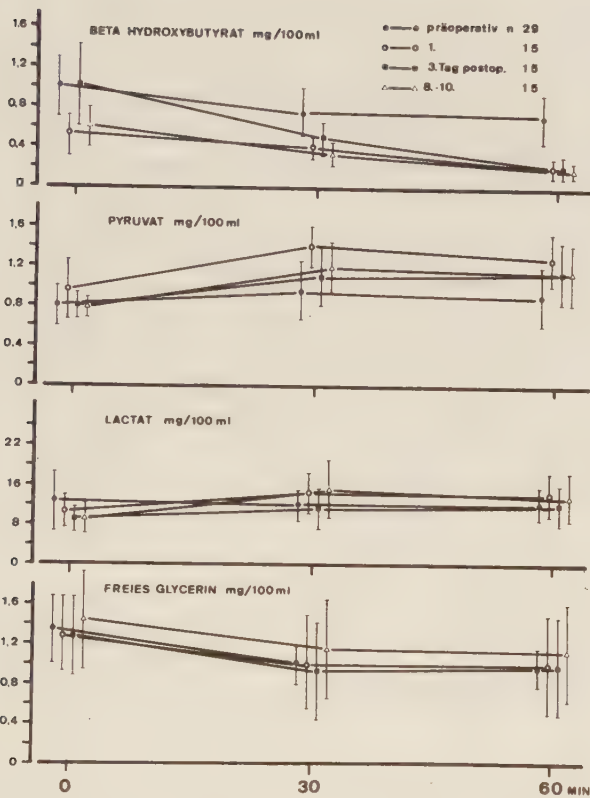


Abb. 37: Konzentrationen von Beta-Hydroxybutyrat, Pyruvat, Lactat und freiem Glycerin bei Frauen präoperativ und nach Mastektomie am 1., 3. und 8.-10. Tag (Standardabweichungen des Mittelwerts)

1.3. Ergebnisse bei Frauen mit praeoperativ pathologischer Glucosetoleranz ($k \leq 1,0$)

Im gynäkologischen Gesamtkollektiv hatten 17 von 60, im Kollektiv der Mammacarcinompatienten 10 von 29 praeoperativ eine pathologische Glucosetoleranz. Wiederum wurden die Befunde bei Frauen mit praeoperativ pathologischen k-Werten verglichen mit denen mit praeoperativ k-Werten $>1,0$. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß für diese Gruppeneinteilung Vergleiche nur dann unproblematisch sind, wenn bei diesen die Variable "k-Wert praeoperativ" nicht mehr vorkommt. Andernfalls bringen solche Vergleiche Verzerrungen mit sich, da ja die Gruppeneinteilung dann nicht mehr nach einem Außenkriterium vorgenommen wurde. Trotzdem soll an Stellen, wo dies sinnvoll erscheint, zumindest eine Deskription der Ergebnisse vorgenommen werden.

1.3.1. Glucosetoleranz (k-Werte)

Bei 17 Frauen war praeoperativ die Glucosetoleranz fraglich pathologisch ($k \leq 1,0$). Nach gynäkologischen Operationen konnte eine Tendenz zur weiteren Verschlechterung der Glucosetoleranz nicht festgestellt werden (Abb. 38).

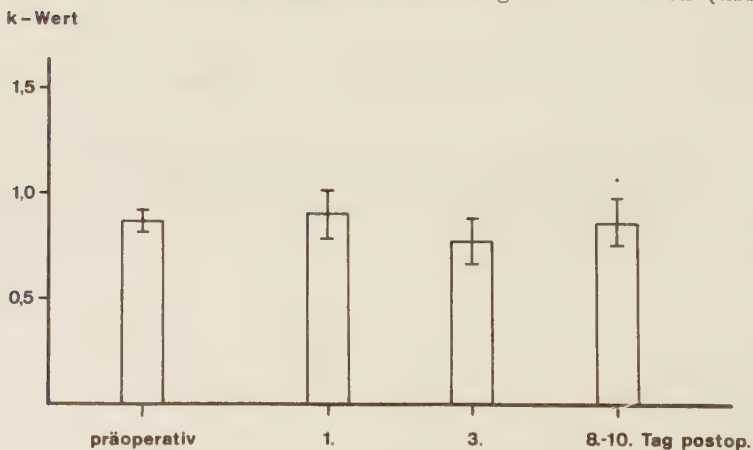


Abb. 38: Verhalten der k-Werte postoperativ nach gynäkologischen Operationen bei praeoperativen k-Werten $\leq 1,0$

Die Depression der k-Werte bei praeoperativ unauffälligen Werten ($k > 1,0$) beginnt in der frühen postoperativen Phase (1. Tag) und erreicht das Maximum am 3. postoperativen Tag. Die Ausgangswerte sind am 8. bis 10. postoperativen Tag noch nicht erreicht.

Frauen mit Mammacarcinom und praeoperativ pathologischen k-Werten verhalten sich ähnlich. Bei Durchsicht der Einzelwerte konnte eine weitere Minderung der Glucosetoleranz nicht festgestellt werden. Zudem lagen die Mittelwerte am 3. postoperativen Tag mit 0,89 im Durchschnitt sogar höher als praeoperativ ($\bar{x} = 0,73$) (Abb. 39). Auch bei Frauen mit praeoperativ k-Werten über 1,0 erfolgt die Depression bereits in der frühen postoperativen Phase. Die Normalisierung beginnt bereits am 3. postoperativen Tag.

Je höher die praeoperativen k-Werte waren, umso höher sind die k-Werte am 8. bis 10. postoperativen Tag ($p \approx 0,01$).

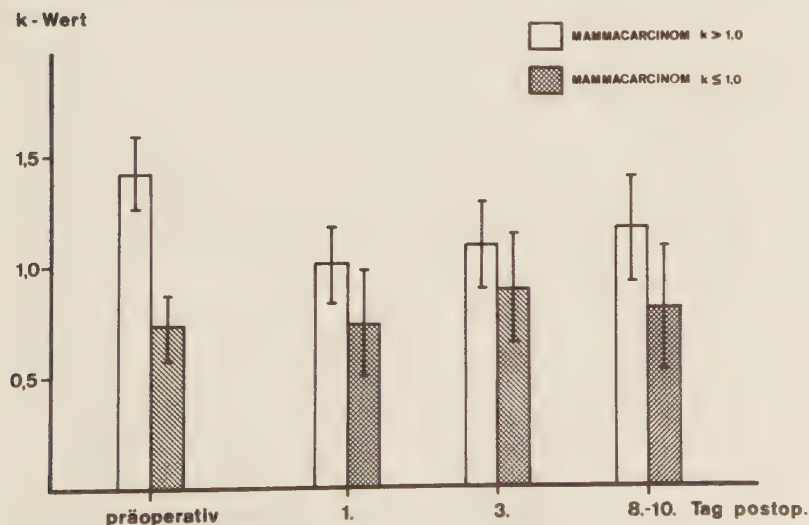


Abb. 39: Verhalten der k-Werte bei Frauen mit einem Mammacarcinom und praeoperativ unauffälliger Glucosetoleranz ($k > 1,0$) im Vergleich zu Frauen mit praeoperativ pathologischer Glucosetoleranz ($k \leq 1,0$)

1.3.2. Glucose- und Insulinkonzentrationen

Bei den Mittelwertsvergleichen fällt wiederum auf, daß am 3. postoperativen Tag die mittleren Konzentrationen am höchsten liegen. Dies gilt bei Frauen nach gynäkologischen Operationen, als auch bei Frauen nach Mastektomie (Abb. 40/41/42/43).

Interessant war ebenfalls, daß Frauen mit praeoperativ pathologischen k-Werten nach gynäkologischer Operation mit einer vermehrten initialen Insulinfreisetzung den Glucosereiz beantworten (Abb. 40). Dies ist bei Frauen nach Mastektomie und praeoperativ pathologischen k-Werten nicht der Fall. Die Nüchternkonzentrationen am 1. postoperativen Tag sind aber mit $51 \mu\text{E/ml}$ am höchsten.

Andererseits sind die höchsten Insulinkonzentrationen am 1. postoperativen Tag erst nach 60 Minuten erreicht. Während an den übrigen Meßtagen bei Frauen nach Mastektomie und praeoperativ k-Werten $> 1,0$ die Maxima der Insulinkonzentration zum Zeitpunkt 20 Minuten festzustellen waren.

1.3.3. Initiale Insulinfreisetzung (Δ -Insulin)

Frauen mit praeoperativ k-Werten über 1,0 beantworten nach gynäkologischen Operationen den Glucosereiz am 1. postoperativen Tag mit einer vermehrten Insulinfreisetzung ($r = 0,40$). Die Befunde sind gegenüber Frauen mit praeoperativ k-Werten unter 1,0 verschieden.

Am 3. und 4. postoperativen Tag finden sich innerhalb beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Bei Frauen mit praeoperativ k-Werten unter 1,0 und nach Mastektomie zeigt der Rangsummenvergleich, daß die initiale Insulinfreisetzung am 1. postoperativen Tag anders ist als bei Frauen mit praeoperativ k-Werten über 1,0. Signifikante Unterschiede zu den übrigen Meßzeitpunkten in der postoperativen Phase gegenüber praeoperativ ergaben sich nicht.

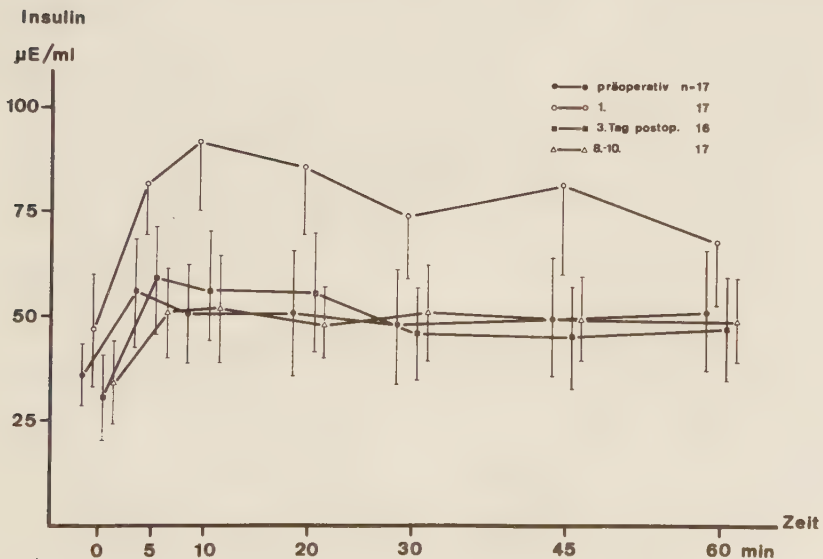
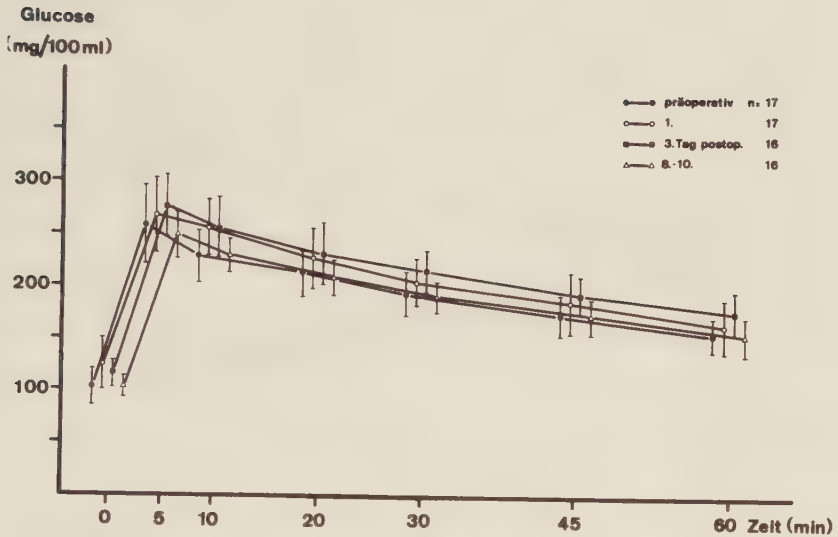


Abb. 40: Konzentrationen von Glucose und Seruminulin nach i.v.-Belastung mit Glucose praeeoperativ, am 1., 3. und 8.-10. Tag postoperativ bei Frauen mit praeeoperativen k-Werten $\leq 1,0$ ($\bar{x} \pm \text{SEM}$)

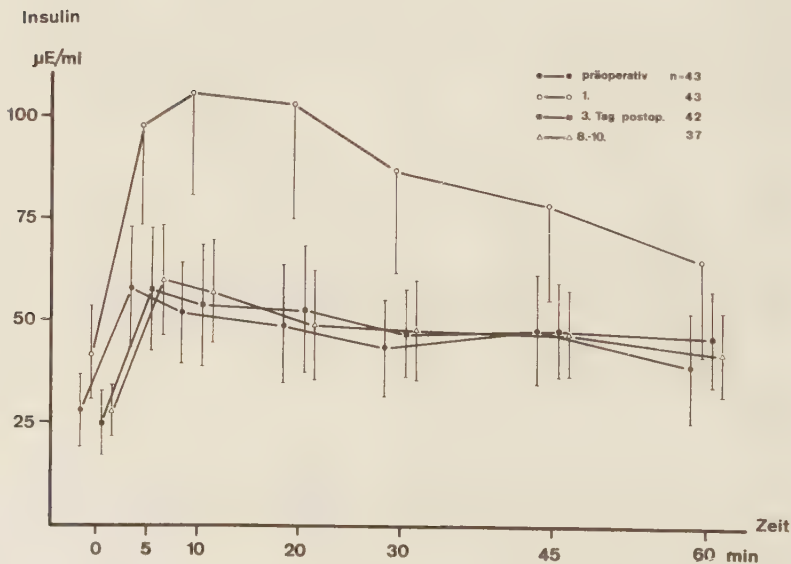
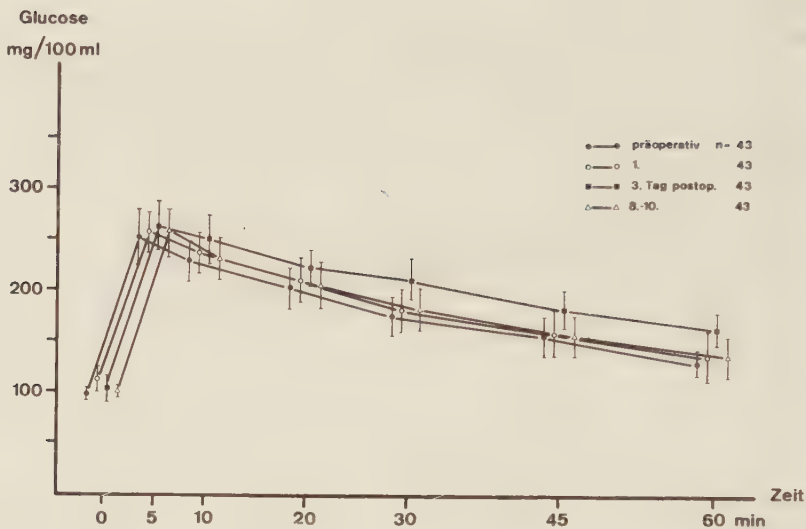


Abb. 41: Konzentrationen von Glucose und Seruminsulin nach i.v.-Belastung mit Glucose präoperativ, am 1., 3. und 8.-10. Tag postoperativ bei Frauen mit präoperativen k-Werten $>1,0$ ($\bar{x} \pm \text{SEM}$)

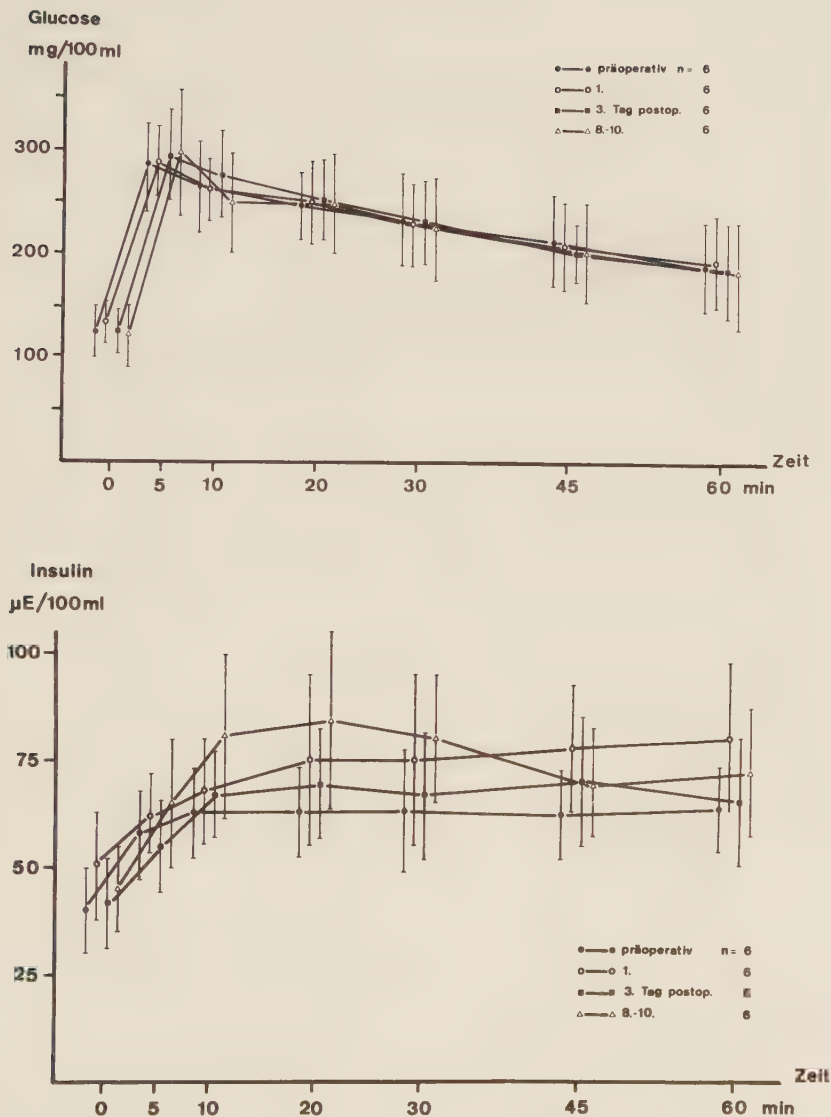


Abb. 42: Konzentrationen von Glucose und Seruminsulin nach i.v.-Belastung mit Glucose präoperativ, am 1., 3. und 8.-10. Tag postoperativ bei Frauen mit einem Mammacarcinom und präoperativen k-Werten $\leq 1,0$ ($\bar{x} \pm \text{SEM}$)

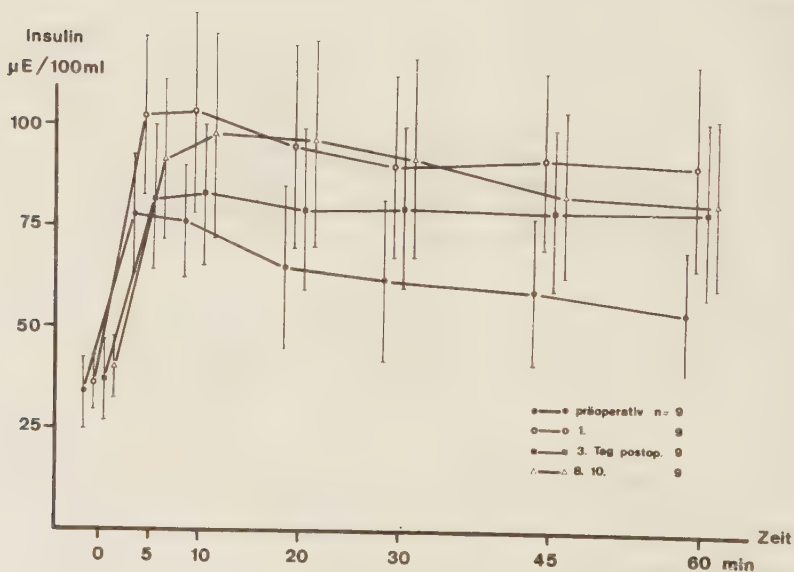
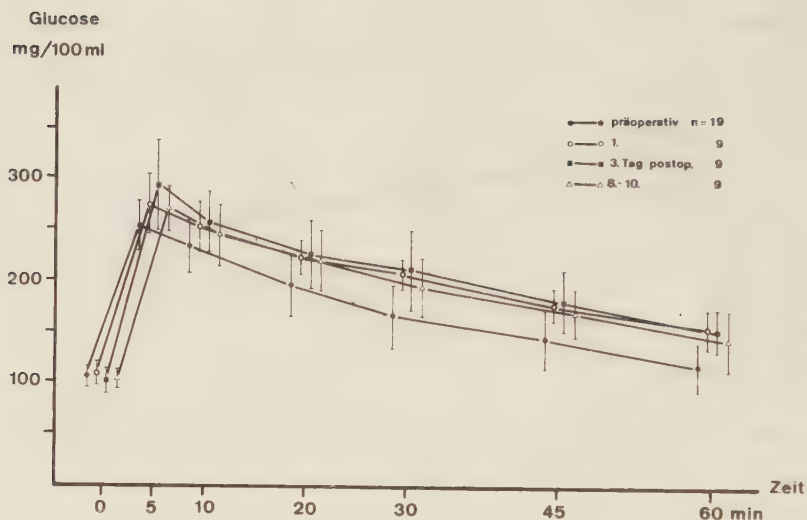


Abb. 43: Konzentrationen von Glucose und Seruminsulin nach i.v.-Belastung mit Glucose praeoperativ, am 1., 3. und 8.-10. Tag postoperativ bei Frauen mit einem Mammacarcinom und praeoperativen k-Werten $> 1,0$ ($\bar{x} \pm \text{SEM}$)

1.3.4. Zusammenhang Glucosetoleranz (k-Wert) und initiale Insulinfreisetzung (Δ -Insulin)

Korrelation - Regression

Bei Frauen mit praeoperativ k-Werten über 1,0 besteht nach gynäkologischen Operationen ein linearer Zusammenhang zwischen initialer Insulinfreisetzung und k-Wert praeoperativ ($r = 0,50$). Der Unterschied zu Frauen mit praeoperativ k-Werten unter 1,0 ist deutlich (F-Testgröße 13,07 bei (1,43) FG).

Auch nach gynäkologischen Operationen kann für den 1. postoperativen Tag diese Aussage gemacht werden. Es kommt eher noch zu einer weiteren Verbesserung des linearen Zusammenhangs ($r = 0,66$). Die Glucosehomöostase wird dagegen am 3. postoperativen Tag nicht mehr aufrechterhalten. Unterschiede zu Frauen mit praeoperativ k-Werten unter 1,0 bestehen nicht mehr. Bei Frauen mit praeoperativ normalen k-Werten ist eher eine negative Korrelation festzustellen ($r = -0,18$). Die Befunde sind aber innerhalb der Gruppen nicht verschieden ebenso wie am 8. bis 10. postoperativen Tag.

Für Frauen mit Brustkrebs und nach Mastektomie konnte die gleiche Beobachtung gemacht werden.

1.3.5. Parameter des Fettstoffwechsels (Beta-Hydroxybutyrat, Pyruvat, Lactat, freies Glycerin)

Das Verhalten der Konzentrationen der og. Parameter ist bei Frauen mit praeoperativ k-Werten $\leq$ und $> 1,0$ praeoperativ und in der postoperativen Phase nicht unterschiedlich. Dies gilt sowohl für Frauen nach gynäkologischen Operationen als auch nach Mastektomie. Eine Tendenz zur Ketoacidose konnte auch hier nicht festgestellt werden.

Tab. 3: Rangsummen von Δ -Insulin zu den Meßzeitpunkten 5, 10, 20 und 30 Minuten am 1. postoperativen Tag

	Δ -Insulin 5	Δ -Insulin 10	Δ -Insulin 20	Δ -Insulin 30	Erwartungswert E
< 40 Jahre	42,5	42,5	34,0	21,0	35,0
> 40 Jahre	98,0	110,0	112,0	80,0	100,0
Normalgewicht	68	66,5	52,5	33,0	55,0
Übergewicht ($>10\%$)	72,5	86,0	93,5	68,0	80,0
Praenenopause	60,0	69,0	76,0	34,0	62,5
Menopause	80,0	83,5	70,0	56,0	72,5
Gutartige Histologie	41,5	45,0	49,0	34,0	42,5
Maligner Befund	91,0	97,5	87,5	64,0	85,5
Abdominaler Eingriff	52,0	48,5	48,5	41,0	47,5
Vaginaler Eingriff	71,5	81,0	66,0	41,5	65,0
Gynäkol. Gesamt- kollektiv	140,5	152,5	146,0	101,0	135,0

VII. DISKUSSION

Die in der umfangreichen Literatur mitgeteilten Befunde zur Regulation der Blutglucose nach Trauma, Schock, Sepsis und chirurgischem Eingriff sind widersprüchlich. JORDAN und Mitarb. (41) sowie CAREY und Mitarb. (10) fanden bei Schockpatienten Hyperglykämien und eine verminderte Insulinsekretion. Für die Ausbildung der Hyperglykämie im Schock kann ein Insulinmangel als bedeutender Faktor nicht angenommen werden. Die verminderte Insulinsekretion ist ein Adrenalineffekt. Es besteht eine Beziehung zwischen der Schwere des Schocks und dem Grad der Hyperglykämie (10). Vor allem Glucocorticoide sind dafür verantwortlich. Bei Streßzuständen kann die Cortisolproduktion vorübergehend auf das Mehrfache der Norm ansteigen. Etwa 20 - 24 Stunden nach einer Streßsituation z.B. einer Operation ist die maximale Wirkung der Glucocorticoide zu erwarten.

Die Befunde von SCHULTIS zeigen eine noch verminderte Glucosetoleranz 5 bis 8 Tage nach der Operation bei verunfallten Männern im Schock. Am 1. bis 4. postoperativen Tag wurde zudem eine vermehrte Insulinfreisetzung gemessen (77). HAYES und Mitarb. (35) erklären eine postoperative verminderte Glucosetoleranz durch eine Insulinresistenz infolge der Glucocorticoid-gegenwirkung. Der gestörte Kohlenhydratstoffwechsel ist ähnlich dem beim Cushing-Syndrom oder unter hoch dosierter Adrenocorticoidtherapie. Bei der Diskussion dieser Befunde ist zu berücksichtigen, daß ein schweres Trauma häufig eine Nahrungskarrenz nach sich zieht. Unter diesen Bedingungen stellt die parenteral verabreichte Glucose oder andere Austauschstoffe die einzige Nahrungsquelle dar. Der Körper hilft sich mittels Glukoneogenese (31/79/80) und Abbau des Körperfetts (53/59/60). Bei Männern konnte LONG und Mitarb. (50) am 2. postoperativen

Tag nach abdominalen Eingriffen keine Minderung der Glucose-toleranz feststellen. Die Befunde bei verunfallten Männern und bei Sepsis zeigen dagegen erhöhte Blutglucose- und Insulinspiegel. Die chirurgischen Eingriffe waren ausgedehnt und schwierig. Als Erklärung für dieses Verhalten dient eine erhöhte Durchlässigkeit der Zellmembranen für verschiedene Substanzen (24/66).

Will man eine diabetische Stoffwechsellage definieren, so ist als Minimum eine nicht-transitorische Hyperglykämie zu fordern, die nüchtern oder nach einer Glucosebelastung auftritt. Definitionsgemäß ist von einer "Hyperglykämie" zu sprechen, wenn die Konzentration der Glucose im Venenblut 125 mg/100 ml übersteigt (WHO 1964). Die Maxima der physiologischen Tagesschwankungen können zwar hyperglykämische Gipfel darstellen, jedoch noch im Bereich der Regulation für die Homöostase der Glucose im Blut bleiben. Ähnliches gilt auch für die Werte nach Operationen und Traumata. Im vorliegenden Material wird nach Genitaloperationen bei Frauen am 1. postoperativen Tag nur in Einzelfällen die Grenze der Glucosehomöostase überschritten. Im Mittel betrug die Glucosekonzentration im Nüchternblut 120 mg/100 ml (Schiefe der Verteilung 1,34) am 1. postoperativen Tag. Der Minimalwert war 93 mg/100 ml, der Maximalwert 195 mg/100 ml. Gegenüber den Nüchternkonzentrationen praeoperativ (100 mg/100 ml), am 3. Tag (112 mg/100 ml) und am 8. bis 10. Tag (103 mg/100 ml) postoperativ besteht kein deutlicher Unterschied (Abb. 5). In 22 von 60 Fällen sind die k-Werte am 1. postoperativen Tag niedriger als in der präoperativen Phase (Abb.2). Auffallend war die Depression der k-Werte in einem pathologischen Bereich ($\leq 1,0$) erst am 3. postoperativen Tag ($\bar{x} = 0,86 \pm 0,1$) (Abb.1, 19). Dieser Befund ist mit $p \leq 0,01$ verschieden. Nur in 8 von 60 Fällen war der k-Wert am 3. Tag postoperativ nicht niedriger als praeoperativ (Abb. 3). Am 8. bis 10. Tag postoperativ war

die Glucosetoleranz bei 42 von 60 Frauen noch nicht normalisiert (Abb. 1, 4, 19). Auf Grund der vorliegenden Befunde kann man definitionsgemäß von einem transitorischen Diabetes in einer späten postoperativen Phase sprechen. Die Minderung der Glucosetoleranz in der späten postoperativen Phase ist insgesamt nur gering ausgeprägt. Auch für eine postoperative Kohlenhydratintoleranz (außerhalb eines schweren Traumas oder eines hypovolämischen Schocks) kann man annehmen, daß diese prinzipiell durch zwei Abnormitäten im Bereich der Glucose-Insulin-Interrelation entweder durch ein Insulindefizit oder eine Interferenz mit der Insulinwirkung hervorgerufen wird (Lit. bei 64). Die Glucosetoleranz kann dabei entweder noch normal oder nur leicht gestört sein. Die Interpretation der vorliegenden Befunde wird dadurch erschwert, daß am 1. postoperativen Tag eine Hyperinsulinämie festzustellen war (Abb. 6, 33). Der Glucosereiz wird streßbedingt mit einer vermehrten Insulinsekretion beantwortet (Abb. 6). Nur in 11 von 60 Fällen konnte dies nicht beobachtet werden (Abb. 7) ($p: 0,05$). Am 3. postoperativen Tag wurde die Insulinfreisetzung auf den Glucosereiz ähnlich der praeoperativ gemessen (Abb. 8). Zu diesem Zeitpunkt ist jedoch die Glucosetoleranz vermindert. Zu diesem Zeitpunkt kann eine Streßsituation nicht mehr angenommen werden. Die Minderung der Glucosetoleranz kann mitunter Ausdruck einer zu geringen parenteralen Kalorienzufuhr in der postoperativen Phase sein. Im Durchschnitt erhielten die Patienten 1400 Kalorien pro Tag durch Zuckeraustauschstoffe (Xylit, Fructose, Sorbit).

Diabetes mellitus und/oder Adipositas sind die wichtigsten Ursachen einer abnormen Insulinsekretion. Die Meinungen über die Bedeutung der Initialphase der Insulinsekretion, als der am frühesten erkennbaren Veränderung eines Diabetes, sind noch geteilt. Von manchen Autoren wurde auch eine signifikante Hemmung der Insulinfreisetzung auf einen Glucosereiz im Stadium

des Praediabetes bzw. subklinischen Diabetes beobachtet (13/14/16/82). Im vorliegenden Material waren während der gesamten Untersuchungsdauer am 1. postoperativen Tag die Seruminsulinkonzentrationen im Venenblut durchschnittlich höher gegenüber den anderen Meßtagen. Die Nüchternkonzentration am 1. postoperativen Tag betrug $42 \mu\text{E/ml}$ gegenüber $28 \mu\text{E/ml}$ präoperativ, $25 \mu\text{E/ml}$ am 3. und $28 \mu\text{E/ml}$ am 8. bis 10. Tag postoperativ. Die Unterschiede waren nicht signifikant. Die Nüchternkonzentration des Insulins bei Übergewichtigen sind ebenfalls im Vergleich zu Normalgewichtigen an allen vier Meßtagen nicht verschieden (Abb. 24, 25). Höhere Insulinwerte nach Glucosegabe am 1. postoperativen Tag gehen andererseits zu Lasten der Übergewichtigen ($r = 0,425$). Mit über 60% ist der Anteil der mehr als 10% Übergewichtigen im Kollektiv sehr groß. Die Kovarianzanalyse bestätigt diesen Befund ($F = 5,36$). Der Vergleich der Rangsummen war am 1. postoperativen Tag zu den Meßzeitpunkten 5 Minuten = Δ -Insulin 5, 10 Minuten = Δ -Insulin 10, 20 Minuten = Δ -Insulin 20 und 30 Minuten = Δ -Insulin 30 interessant. Bei Normalgewichtigen waren folgende Rangsummen festzustellen:

Δ -Insulin 5	=	68
Δ -Insulin 10	=	66,5
Δ -Insulin 20	=	52,5
Δ -Insulin 30	=	53,0.

Dies bedeutet, daß zum Zeitpunkt 5 Minuten bereits die höchsten Insulinkonzentrationen im Venenblut erreicht waren. Der Abfall zum Zeitpunkt 30 Minuten ist mit $p \leq 0,01$ deutlich. Bei Übergewichtigen liegt der Erwartungswert mit 80,0 höher als bei Normalgewichtigen mit 55,0. Die Rangsummen betragen:

Δ -Insulin 5	=	72,5
Δ -Insulin 10	=	86,0
Δ -Insulin 20	=	93,5
Δ -Insulin 30	=	68,0.

Erst nach 20 Minuten kommt es zu einem Abfall der Insulinkonzentration ($p \leq 0,05$).

Als Ursache der Hyperinsulinämie bei Adipositas wird eine Insulinresistenz angenommen, die zu einer kompensatorischen Überproduktion des Hormons führt (9/26/43). Bei normaler Empfindlichkeit der B-Zellen des Pankreas besteht bei Übergewichtigen im Vergleich zu Normalgewichtigen eine etwa doppelt so starke Reaktion auf den Glucosereiz (61). Nicht in dieses Konzept paßt der vorliegende Befund. Berücksichtigt man, daß Normal- und Übergewichtige prae- und postoperativ auf den Glucosereiz verschieden reagieren, so ist nur am 1. postoperativen Tag die Insulinfreisetzung bei Übergewichtigen anders ($F = 5,36$). Der Faktor Streß bewirkt bei Übergewichtigen in besonderem Maße eine Hyperinsulinämie. Nach wie vor bestehen zur Frage, welche Veränderungen der Insulinsekretion der Manifestation des Diabetes mellitus vorausgehen, unterschiedliche Meinungen. Vor der Einführung relativ spezifischer radioimmunologischer Methoden der Insulinbestimmung glaubte man, daß die Hyperglykämie bei Diabetikern allein auf einen Insulinmangel zurückzuführen sei. Mit Provokationstests konnte jedoch gezeigt werden, daß im Frühstadium des Diabetes die absoluten Insulinkonzentrationen im Vergleich zu Stoffwechselgesunden gleich oder erhöht sind (40/82).

Auf die Bildung von Quotienten aus Insulin und Glucose wurde bewußt verzichtet, da die Interpretation sehr umstritten ist. Quotienten aus Insulin und Glucose stellen keine physiologischen Konstanten dar (1/34/40/62/68). Auch besteht kein linearer Zusammenhang zwischen Blutglucose und Seruminsulin. Die komplizierten metabolischen Veränderungen sind nicht durch das einfache System Glucose - Insulin umfassend zu beschreiben. Selbst bei intaktem Regulationssystem spielen Applikationsart und Menge der zugeführten Glucose eine wesentliche Rolle. Die initiale

Insulinfreisetzung bestimmt weitgehend die Glucosetoleranz. Für diese Untersuchung war es vertretbar, die initiale Insulinfreisetzung (Δ -Insulin) zum Zeitpunkt 5 Minuten in Beziehung zum k-Wert zu setzen. Auch die Tatsache, daß jeder Patient die eigene Kontrolle darstellte, erlaubte eine Regressionsrechnung, um die Veränderung der Glucosetoleranz in der postoperativen Phase näher zu charakterisieren.

Die in Abb. 10-13 dargestellten Beziehungen zwischen initialer Insulinfreisetzung (Δ -Insulin) auf den Glucosereiz und der Glucosetoleranz - definiert durch den k-Wert - erlauben folgenden Schluß: Praeoperativ und am 1. Tag postoperativ haben Frauen mit höherem k-Wert initial mehr Insulin freigesetzt. Am 1. postoperativen Tag ist dieser Befund verstärkt. Je mehr initial Insulin freigesetzt wurde, umso höher lagen die k-Werte. Am 3. und 8. bis 10. postoperativen Tag läßt sich diese Aussage nicht mehr machen. Die initiale Insulinfreisetzung ist mit den k-Werten nicht mehr sicher korreliert (Abb. 12/13).

Die B-Zellen des Pankreas reagieren in der Regel sehr rasch. Der Insulingehalt des Venenblutes dient als Index für die Insulinsekretion des Pankreas. Bei der Interpretation der Befunde muß jedoch bedacht werden, daß die gemessenen Konzentrationen nur eine Resultante der komplizierten Vorgänge von Sekretion und Elimination des Insulins darstellen (8/54/83). Ein Anstieg der Glucosekonzentration im Blut wird von den B-Zellen nahezu unmittelbar (Halbwertszeit 4,8 Minuten; 84) mit einer entsprechenden Insulinsekretion beantwortet. Bei der akuten intravenösen Belastung mit Glucose und einem Beobachtungsintervall von 60 Minuten wird in der Regel nur gespeichertes Insulin freigesetzt. Frisch synthetisiertes Insulin wird während einer Stimulation mit Glucose nicht vor 1 Stunde freigesetzt (88). Synthese und Freisetzung sind getrennte Einheiten (53). Insulin wird zunächst aus einem sofort zur Verfügung stehenden

relativ kleinem Pool abgegeben, der im weiteren Sekretionsverlauf aus gespeicherten und nach einer gewissen Zeit neu synthetisiertem Insulin wieder aufgefüllt wird. Diese Phase der immunologisch meßbaren Sekretion könnte durchaus stoffwechselgesteuert sein. Unter diesem Aspekt kann es sich bei dem vermehrt freigesetzten Insulin am 1. postoperativen Tag nur um Speicher-Insulin handeln. Nicht in dieses Konzept paßt die Überlegung, daß der Narkose- und Operationsstreß und möglicherweise Katecholamine zumindest nach den in der Literatur zugängigen Befunden zu einer Verminderung der Insulinfreisetzung führen (Lit. bei 10/77). Im Gegensatz hierzu stehen die vorgelegten Befunde. Die für den Kliniker und Operateur wichtige Frage, ob die sich ausbildende Glucoseintoleranz in der späten postoperativen Phase nach gynäkologischen Operationen abhängig ist vom Alter, vom Körpergewicht, vom endokrinen Status sowie von der Art des chirurgischen Vorgehens (abdominal oder vaginal) kann verneint werden. Der Rangsummenvergleich bestätigt dies. Bei allen Gruppeneinteilungen ist die Depression der k-Werte am 3. postoperativen Tag mit $p \leq 0,01$ verschieden (Abb. 19). Ferner sollte die Frage beantwortet werden, ob Frauen mit einem Carcinom des Genitale sich anders verhalten als Frauen mit morphologisch gutartigen Befunden. Der Rangsummenvergleich zeigt wiederum, daß kein Unterschied besteht (Abb. 19). Beim Mittelwertvergleich der Frauen mit einem Mammacarcinom war interessant, daß im Durchschnitt die niedrigsten k-Werte bereits am 1. postoperativen Tag erreicht waren (Abb. 18a). Gegenüber Frauen mit einem Genitalkrebs besteht aber kein Unterschied. Der Rangsummenvergleich (Δ -Insulin) am 1. postoperativen Tag zu den Meßzeitpunkten 5 Minuten (Δ -Insulin 5), 10 Minuten (Δ -Insulin 10), 20 Minuten (Δ -Insulin 20), 30 Minuten (Δ -Insulin 30) (Tab. 3, Abb. 33) läßt folgenden Schluß zu: Die vermehrte Insulinfreisetzung zum Zeitpunkt 5 Minuten geht im besonderen Maße zu

Lasten der Übergewichtigen ($p < 0,05$). Der Glucosereiz am 1. postoperativen Tag wird mit einer sich steigernden Insulinfreisetzung über 10 bis 20 Minuten beantwortet. Erst nach diesem Zeitpunkt kommt es in der Regel zu einem Abfall der Insulinkonzentration im Venenblut.

Die Ergebnisse bei Frauen mit einem Mammacarcinom und nach Mastektomie zeigen am 1. postoperativen Tag ebenfalls eine vermehrte Insulinantwort auf den Glucosereiz. Nur bei 2 von 15 Fällen war dies nicht der Fall (Abb. 31). Wie aus Abb. 30 hervorgeht, ist die Insulinsekretion im weiteren Verlauf eher starr. Signifikante Unterschiede zu den übrigen Meßzeitpunkten ergaben sich nicht. Man muß berücksichtigen, daß der Anteil von praeoperativ pathologischer Glucosetoleranz im Kollektiv mit 6 von 15 sehr hoch war (Abb. 39/42).

Auch Frauen des gynäkologischen Kollektivs mit praeoperativ pathologischen k-Werten ($\leq 1,0$) vermögen den Glucosereiz am 1. postoperativen Tag mit vermehrter Insulinsekretion zu beantworten (Abb. 40). Für die klinische Relevanz war zudem die Beobachtung wichtig, daß es im postoperativen Beobachtungszeitraum zu keiner weiteren Verschlechterung der Glucosetoleranz kommt. Eine Stoffwechselentgleisung war nicht zu befürchten. Bei diesen Befunden wird in besonderem Maße deutlich, daß es sich in der postoperativen Phase um eine dem Altersdiabetes entsprechende Stoffwechselerkrankung handelt.

VIII. SCHLUSSFOLGERUNGEN

In einer frühen postoperativen Phase (1. Tag) wird der Glucosereiz mit einer vermehrten Insulinfreisetzung beantwortet. Eine Abhängigkeit vom Übergewicht konnte nicht festgestellt werden. Da ein Insulinmangel nicht besteht, kann die Medikation von Insulin in dieser Phase Probleme schaffen.

Immer wieder wurde versucht, Zusammenhänge zwischen Glucose, Insulin und Parameter des Fettstoffwechsels als den wichtigsten im peripheren Blut bestimmbaren Parameter zur Charakterisierung von Glucosetoleranz und Insulinsekretion zu finden. Eine Möglichkeit den Zusammenhang zweier Meßgrößen zu zeigen, war die Berechnung der Korrelation und der Regression. Da der Korrelationskoeffizient ein Maß für den Grad der linearen Abhängigkeit zweier Meßgrößen darstellt, weisen die vorliegenden Ergebnisse auf den positiven linearen Zusammenhang in der frühen postoperativen Phase hin (1.Tag). Diese Beziehung fehlt am 3. und 8.-10. postoperativen Tag. In der späten postoperativen Phase wird die Glucosehomöostase vorübergehend gestört. Eine positive Beziehung zwischen Glucoseutilisation und Seruminulin ist nicht mehr nachweisbar. Mit großer Wahrscheinlichkeit handelt es sich dabei um einen Effekt nach relativ unterkalorischer Ernährung. Eine anhaltende Wirkung der Katecholamine und Glucocorticoide kann zu diesem Zeitpunkt nicht mehr angenommen werden. Die Minderung der Glucosetoleranz ist insgesamt nur gering. Es konnte keine Tendenz zu einer Ketoacidose beobachtet werden. Dies gilt auch für Patientinnen, die bereits vor der Operation eine gestörte Glucosetoleranz aufwiesen. Diätetische Maßnahmen sind ausreichend. Eine Medikation von Insulin erscheint nicht sinnvoll. Vielmehr kann eine Insulinmedikation nach gynäkologischen Operationen schwere Hypoglykämien verursachen. Andererseits gibt es eine therapeutische Vorstellung bei der Behandlung des Schocks, Insulin und Glucose zu verabreichen (10). Die meisten Autoren sind sich aber darin einig, daß die Gefahr der Hypoglykämie den möglichen therapeutischen Nutzen überwiegt (Lit. bei 10).

IX. ZUSAMMENFASSUNG

Intravenöse Glucosetoleranzteste ($0,33 \text{ g/kg KG}$) wurden bei Frauen präoperativ ($n=159$) und nach Operationen am Genitale oder der Brust am 1., 3. und 8.-10. Tag ($n=89$) durchgeführt. Die Blutglucose wurde im Venenblut enzymatisch mit Hexokinase/Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase in Doppelanalysen bestimmt. Weiterhin wurden die Konzentrationen des Beta-Hydroxybutyrat, freien Glycerin, Lactat und des Pyruvat sowie des radioimmunologisch meßbaren Insulin im Blut analysiert. Die Glucosetoleranz (k -Wert) wurde mathematisch ausgehend von dem Modell des exponentiellen Abfalls der Blutglucose ermittelt.

In der frühen postoperativen Phase wird der Glucosereiz mit vermehrter Insulinsekretion beantwortet ($p \leq 0,05$). Es besteht ein positiver linearer Zusammenhang zwischen k -Wert und initialer Insulinfreisetzung ($r=0,64$). Zu diesem Zeitpunkt wird die Glucosehomöostase durch die vermehrte Insulinsekretion aufrechterhalten.

In der späten postoperativen Phase (3. Tag) ist die Glucosetoleranz vermindert ($p \leq 0,01$). Für die insgesamt geringfügige Glucoseintoleranz zu diesem Zeitpunkt kann der chirurgische Eingriff als beeinflussender Streßfaktor nicht mehr diskutiert werden.

Bis zum 3. postoperativen Tag wurde mit Zuckeraustauschstoffen parenteral ernährt (1400 Kal/die). Am dritten Tag erfolgte die Umstellung auf die orale Ernährung. Die Minderung der Glucosetoleranz kann ein Effekt der relativ unterkalorischen Ernährung sein. Eine Beeinflussung von Parametern des Fettstoffwechsels konnte in der postoperativen Phase nicht beobachtet werden. Es bestand keine Tendenz zu einer Stoffwechselentgleisung bzw. zur Ketoacidose.

Klinische Faktoren wie Alter, Übergewicht, Menopause, Carcinom

oder Art des chirurgischen Eingriffs (abdominal/vaginal) hatten auf die beschriebenen Veränderungen der Insulinsekretion und der Glucosetoleranz keinen Einfluß.

Eine Insulintherapie während der Phase der geringfügigen Verschlechterung der Glucosetoleranz ist sicherlich abzulehnen. Dafür ist diese Störung- zumindest bei den beschriebenen gynäkologischen Operationen- zu gering ausgeprägt und Insulin ein zu gefährliches Medikament, besonders in ungeübten Händen, als daß man es ohne zwingenden Grund einsetzen sollte. Diese Feststellung gilt sogar für Patientinnen, die bereits vor der Operation eine - wenn auch geringfügige - Beeinträchtigung der Glucosetoleranz aufwiesen, und die postoperativ keineswegs mit einer nun wesentlicheren Verschlechterung der Glucosetoleranz reagierten als Patientinnen mit einem präoperativ normalen k-Wert.

X. LITERATUR

1. ANDRES, R., CADER, G. and K. ZIERLER:

The quantitatively minor role of carbohydrate in oxydative metabolism by sceletal muscle in intakt man in the basal state.
Measurements of oxygen and glucose uptake and carbon dioxide and lactate production in the forearm.
J.clin. Invest. 35, 671 (1956).

2. BALASSE, E. and H. OOMS:

Role of plasma free fatty acids in the control of insulin secretion in man.
Diabetologica 9, 145 (1973).

3. BASTENIE, P.A., V. CONRAD, I.R.M. FRANCKSON, R. BELLENS et W. MALAISSE:

Exploration des états prediabétiques.
Bull.Acad.Roy.Med.Belg. III, 185 (1963).

4. BELL, D: Femoral arteriovenous sugar differences in fasting human beings.
J.Lab.clin. Med. 40, 337 (1952).

5. BERGMAYER, H.U. und E. BERNT:

Enzymatische Bestimmung von Ketonkörpern im Blut.
Enzymol.biol.clin. 5, 65 (1965).

6. BERSON, S.A., R.S. YALOW:

Some current controversies in diabetes research.
Diabetes 14, 549 (1965).

7. BÜRGER, M. und M. GRAUHAN:
Über postoperativen Eiweißzerfall, II.Mitteilg.
Die postoperative Azoturie.
Z.f.a.ges.exp.Med. 35, 16 (1923).
8. BÜRGER, M. und M. GRAUHAN:
Der postoperative Eiweißzerfall, sein Nachweis
und seine Bedeutung IV.
Klin.Wschr. 6, 1767 (1927).
9. CAHILL, G.: Physiology of insulin in man.
Diabetes 20, 785 (1971).
10. CAREY, L.G., B.D. LOWERY, C.T. CLOUTIER:
Blood sugar and insulin response of humans
in shock.
Ann.Surg. 172, 342 (1972).
11. CARLSON, L.A. and St.-O. LILJENDAHL:
Lipid metabolism and trauma I. Plasma and liver
lipids during 24 hours after trauma with special
reference to the effect of guanethidine.
Acta med. scand. 173, 25 (1963).
12. CERASI, E. und R. LUFT:
Die Ätiologie und Pathogenese des Diabetes
In: K.Overdisse Diabetes mellitus. Handbuch der
Inneren Medizin Bd. 7, Teil 2A.
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1975,
S. 695.
13. CERASI, E., R. LUFT and S. EFENDIC:
Dose response relation between plasma-insulin and
blood glucose levels during oral glucose in pre-
diabetic and diabetic subjects.
Lancet 2, 794 (1973).
14. CERASI, E., R. LUFT and S. EFENDIC:
Decreased sensitivity of the pancreatic beta
cells to glucose in prediabetic and diabetic
subjects.
Diabetes 21, 224 (1972).

15. CHANDALIA, H. and B. BOSHELL:
Diagnosis of diabetes. The size and nature
of the carbohydrate load.
Diabetes 19, 863 (1970).
16. COLWELL, J. and A. LEIN:
Diminished insulin response to hyperglycemia in
prediabetes and diabetes.
Diabetes 16, 550 (1967).
17. COATS, D.A.: Long term parenteral nutrition,
Nashville April 1968.
18. CONARD, V.: Mesure de l'assimilation du glucose.
Bases Theoriques et applications cliniques.
Acta medica Belgica 1955.
19. CONN, J.W.: Interpretation of the glucose Tolerance Test,
the Necessity of a Standard Preparatory Diet.
Am.J.M.Sc. 199, 555 (1950).
20. CONARD, V., I.R.M. FRANCKSON, P.A. BASTENIE, J. KESTENS et
C. KOVACS:
Etude critique du Triangle d'Hyperglycémie in-
travenieux. Chez l'Homme Normal ET Determination
D'un coefficient d'Assimilation Glucidique.
Arch.int. Pharmacodyn. 93, 277 (1953).
21. CUTHBERTSON, D.P.:
The disturbance of metabolism produced by bony
and non-bony injury, with notes on certain ab-
normal conditions of bone.
Biochem. J. 24, 1244 (1930).
22. CZOK, R. and W. LAMPRECHT:
Pyruvat, Phosphoenolpyruvat und D-Glycerat-2-
phosphat
In: Bergmeyer, H.U. Methoden der enzymatischen
Analyse Bd. II. Verlag Chemie Weinheim 1970,
S. 1407.

23. DICKENS, F., P.J. RANDLE and W.J. WHELAN:
Carbohydrate metabolism and its disorders Vol.1
and 2.
Acad.Press London-New York 1968.
24. DRUCKER, W.R. and J.C. de KIEWIET:
Glucose uptake by diaphragms from rats subjected
to hemorrhagic shock.
Am.J.Physiol. 206, 317 (1964).
25. EGGSTEIN, M. und F.H. KREUTZ:
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutse-
rum und Gewebe.
Klin. Wschr. 44, 262 (1966).
26. EL-KHODARY, A., M. BALL, J. QWEISS and J. CANARY:
Insulin secretion and body composition in obesity.
Metabolism 21, 641 (1972).
27. FLINK, E.B., A.B. HASTINGS and J.K. LOWRY:
Changes in Potassium and sodium concentrations in
liver slices accompanying incubation in vivo.
Am.J.Physiol. 163, 598 (1950).
28. FÜRSTER, H., M. HASLBECK, C. GESER und H. MEHNERT:
Blutglucose und Seruminulin nach oraler Applika-
tion von Glucose und Stärkesirup in unterschied-
licher Dosierung.
Diabetologia 6, 482 (1970).
29. FÜRSTER, H., M. HASLBECK and H. MEHNERT:
Metabolic studies following the oral ingestion
of different doses of glucose.
Diabetes 21, 1102 (1972).
30. GERICH, J., M. LANGLOIS, V. SCHNEIDER, J. KARAM and
C. NOACCO:
Effects of alterations of plasma free fatty acid
levels on pancreatic glucagon secretion in man.
J.clin.Invest. 53, 1284 (1974).

31. GIDEZ, L.I. and M.L. KARNOVSKY:
The metabolism of C₁₄-Glycerol in the intact rat.
J.biol. Chem. 206, 229 (1954).
32. GUTHRIE, R., D. GUTHRIE, D. MURPHY, R. JACKSON and J. LANG:
Standardization of the oral glucose tolerance
test and the criteria for diagnosis of chemical
diabetes in children.
Metabolism 22, 276 (1973).
33. HASLBECK, M.:
Untersuchungen zur Regulation der Blutglucose
bei Stoffwechselgesunden und bei Diabetikern.
Habilitationsschrift München 1975.
34. HASLBECK, M., H. PRÖLS und H. MEHNERT:
Untersuchungen zur diagnostischen Relevanz des
3-Stunden Blutglucosewertes und der Seruminsulin-
konzentrationen im oralen Glucosetoleranztest.
Verh. Dtsch.Ges.Inn.Med. 1975.
35. HAYES, M.A. and R.L. BRANDT:
Carbohydrate Metabolism in the immediate Post-
operative Period.
Surgery 32, 819 (1952).
36. HERBERT, V., K. LAU, C. GOTTLIEB and S. BLEICHER:
Coated charcoal immunoassay of insulin.
J.clin.Endocr. 25, 1043 (1965).
37. HOFF, F.: Klinische Physiologie und Pathologie.
6. Aufl. G. Thieme Verlag Stuttgart 1962.
38. HOFMEISTER, H.:
Parenterale Ernährung nach chirurgischen Ein-
griffen. Eine Untersuchung über Effektivität
in Abhängigkeit der Kalorienzufuhr.
Inaugural Dissertation Gießen 1968.
39. HOHORST, H.: L-(+)-Lactat
In: Bergmeyer, H.U. Methoden der enzymatischen
Analyse Bd. II.
Verlag Chemie Weinheim 1970, S. 1425.

40. JOHANSON, K.: Normal initial plasma insulin response in mild diabetes.
Metabolism 21, 1177 (1971).
41. JORDAN, G.L., E.P. FISHER, E.A. LEFRAK:
Glucose metabolism in Traumatic Shock in the Human.
Ann. Surg. 175, 686 (1972).
42. JORES, A. und H. NOWAKOWSKI:
Praktische Endokrinologie 3. Aufl.
G. Thieme Verlag Stuttgart 1968.
43. KARAM, J., G. GRODSKY and P. FORSHAM:
Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immunochemical assay.
Diabetes 12, 196 (1963).
44. KINDERMANN, G.:
Auswirkung der Vorsorgeuntersuchung auf die operative Gynäkologie.
Tag. der Bayerischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Frauenheilkunde 28./29.5.1976 München.
45. KREBS, H.A.: Gluconeogenesis.
Proc.Roy.Soc. London Ser.B. 159, 545 (1964).
46. KREBS, H.A., D.A.H. BENNETT, P. de GASQUET, T. GASCOGNE and T. YOSHIDA:
Renal gluconeogenesis. The effect of diet on the gluconeogenic capacity of rat-kidney-cortex slices.
Biochem.J. 86, 22 (1963).
47. LAWRENCE, A. and L. KIRTSEINS:
The effect of proinsulin of the immunoassay of insulin and its possible relation to states of hyperinsulinemia.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 131, 1142 (1969).

48. LERCHE, D.: Glykogenspeicherung in Leber und Muskulatur der Ratte, Einfluß von Hydrocortison, Insulin und Hunger.
Inaugural Dissertation Frankfurt 1975.
49. LINDSETH, R.E.:
Postoperative Glucose Metabolism in Diabetic and nondiabetic Patients.
Arch.Surg. 106, 741 (1972).
50. LONG, C.L., J.L. SPENCER, J.M. KINNEY and J.W. GEIGER:
Carbohydrate metabolism in man:
Effect of elective operations and major injury.
J.appl.Physiology 31, 110 (1971).
51. MARBLE, A.: Laboratory procedures useful in diagnosis and treatment
In: Joslin's Diabetes mellitus, Marble, A., P. White, R. Bradley, L. Kall (eds)
Lea a Febinger, Philadelphia 1971.
52. MEHNERT, H. und K. SCHÖFFLING:
Diabetologie in Klinik und Praxis.
G.Thieme Verlag Stuttgart 1974.
53. MELANI, F., H. RUBENSTEIN and D. STEINER:
Human serum proinsulin.
J.clin.Invest. 49, 49 (1970).
54. MOSENTHAL, H. and E. BARRY:
Advantage of true venous blood sugar for glucose tolerance tests.
New-York State J.Med. 46, 2513 (1963).
55. MUCK, B.R. und G. HOMMEL:
Seruminsulin und Blutglucose nach Langzeitbehandlung mit Ovulationsblockern.
Arch.Gynäk. 1976, z.Zt. im Druck.
56. MUCK, B.R.: Effect of long term use of oral contraceptives on glucose tolerance.
Arch.Gynäk. 220, 185 (1976).

57. MUCK, B.R., S. TROTNOW und G. HOMTEL:
Cancer of the Breast, Diabetes and Pathological
Glucose Tolerance
Arch.Gynäk. 220, 73 (1975).
58. MYERS, J.D.: Net splanchnic glucose production in normal
man and in various disease states.
J.clin.Invest. 29, 1421 (1950).
59. NIKKILÄ, E.A. and K. OJALA:
Gluconeogenesis from glycerol in fasting rats.
Life Sci. 3, 243 (1964).
60. OYI, N. and W.W. SHREEVE:
Gluconeogenesis from 14 C- and 3 H-labeled
substrates in normal and cortisone-treated rats.
Endocrinology 78, 765 (1966).
61. PELKONEN, R., M. TUSKINEN and E. NIKKILÄ:
Early response of plasma insulin to small doses
of intravenous glucose: Effect of obesity.
J.clin.Endocrinol. Metab. 39, 418 (1974).
62. PETERSON, D. and G. REAVEN:
Evidence that glucose load is an important
determinant of plasma insulin response in
normal subjects.
Diabetes 20, 729 (1971).
63. PFEIFFER, E.:
Handbuch des Diabetes mellitus Bd. I,
J.F. Lehmann Verlag München 1969.
64. RANDLE, P.J.: Insulin in blood.
Ciba Found.Coll.Endocr. 11, 115 (1957).
65. RANDLE, P.J., C.N. HALES, P. GARLAND and E. NEWSHOLME:
The glucose fatty acid cycle. Its role in
insulin sensitivity and the metabolic distur-
bances of diabetes mellitus.
Lancet 1, 785 (1963).

66. RANDLE, P.J. and G.H. SMITH:

Regulation of glucose uptake by muscle I. The effects of insulin, anaerobiosis and cell poisons on the uptake of glucose and release potassium by isolated diaphragm.
Biochem.J. 70, 490(1958).

67. REAVEN, G. and J. OLEFSKY:

Relationship between insulin response during the intravenous glucose tolerance test, rate of fractional glucose removal and the degree of insulin resistance in normal adults.
Diabetes 23, 454 (1974).

68. REAVEN, G., A. SILVERS and J. FARQUHAR:

Study of relationship between plasma insulin concentration and efficiency of glucose uptake in normal and mildly diabetic subjects.
Diabetes 19, 571 (1970).

69. RHOADS, J.E. and J.M. HOWARD:

The chemistry of trauma.
Ch.G. Thomas Publisher Springfield III, 1963.

70. ROLLERI, M., A. ZANNINO, S. ORLANDINI and R. MALVANO:

Direct radioimmunoassay of plasma cortisol.
Clinica Chimica Acta 66, 319 (1976).

71. ROSS, H., T.A. WELBORN, J.D.A. JOHNSTON and A.D. WRIGHT:

Effect of abdominal operation on glucose Tolerance and Serum Levels of insulin, Growth hormone and Hydrocortisone.
Lancet 10, 563 (1966).

72. RUBENSTEIN, A., S. CHO and D. STEINER:

Evidence for proinsulin in human urine and serum.
Lancet 1, 1353 (1968).

73. SACHS, L.: Rangvarianzanalyse für mehrere verbundene Stichproben

In: Statistische Auswertungsmethoden.
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1972
S. 422.

74. SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden.

Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1972
S. 426.

75. SANDO, H. and G. GRODSKY:
Dynamic synthesis and release of insulin
and proinsulin from perfused islets.
Diabetes 22, 354 (1973).
76. SCHMIDT, F.: Die enzymatische Bestimmung von Glucose und
Fructose nebeneinander.
Klin.Wschr. 39, 1244 (1961).
77. SCHULTIS, K.: Veränderungen im Kohlenhydrat- und Fett-
stoffwechsel nach Operationen und Traumata.
Habilitationsschrift Gießen 1968.
78. SELTZER, H.: Diagnosis of diabetes
In: Diabetes mellitus. Theory and Practice
Ellenberg, M. and H. Rifkin (eds).
Mc Craw-Hill Book Company 1970.
79. SELYE, H.: The stress of life.
Longmann, Green and Co. London-New York-Toronto 1956
80. SELYE, H.: Das allgemeine Adaptationssyndrom (GAS) und die
Adaptationskrankheit.
Die Medizinische Welt 1, 46, 86 (1951).
81. SHERWIN, R., K. KRAMER, J. TOBIN, P. INSEL, J. LILJENQUIST,
M. BERMAN and R. ANDRES:
A model of insulin kinetics in man.
I.clin.Invest. 53, 1481 (1974).
82. SOELDNER, J., R. GLEASON, R. WILLIAMS, M. GARCIA, D. BEARDWOOD
and A. MARBLE:
Diminished serum insulin response to glucose in
genetic prediabetic males with normal glucose
tolerance.
Diabetes 17, 17 (1968).
83. SOMOGYI, M.: Studies in arteriovenous differences in blood
sugar I. Effect of alimentary hyperglycemia on
the rate of extrahepatic glucose assimilation.
J.Biol. Chem. 174, 189 (1948).

84. STARR, J. and J. RUBENSTEIN:

Metabolism of endogenous proinsulin and insulin.
J.clin. Endocrin. Metab. 38, 305 (1974).

85. VALLANCE-OWEN, J.:

Insulin antagonists and inhibitors
In: Advances in metabolic disorder (eds.)
R. Levine and R. Luft, Vol. 1 p 191 New York,
Acad. Press 1964.

86. WIELAND, O.: Ketogenesis and its regulation.
Adv. metab. Disord. 3, 1 (1968).

87. WIELAND, O., J. EGER-NEUFELDT:

Enzymatic regulation of liver acetyl-CoA metabolism in relation to ketogenesis in:
Advances in Enzyme Regulation, Hrsg. Weber, G.
Bd. 2, S. 85, Pergamon Press 1964.

88. YIP, G. and J. LOGOTHETOPOULOS:

A specific antiproinsulin serum and the presence of proinsulin in calf serum.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 62, 415 (1969).

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hög, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990